

**EDITORIAL**

- 1 **Desafiando al ritual (tentativas iconoclasticas)**  
*Alberto Lifshitz*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 5 **Coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel en Medellín, Colombia**  
*Alejandro Hernández-Martínez, Camilo Ruiz-Mejía, Lucelly López-López, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez*
- 12 **Evaluación de la escala HAP (Padua modificada) vs escala de Padua y Caprini para la estimación de riesgo tromboembólico en pacientes hospitalizados en terapia intermedia de un hospital privado**  
*Brenda Gómez-Gómez, Enrique Díaz-Greene, Federico L. Rodríguez-Weber*
- 22 **Asociación entre la endotelina 1 y la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica**  
*Antonio Álvarez-Cienfuegos, Lucía Cantero-Nieto, José Alberto García-Gómez, Javier Martín, Norberto Ortego-Centeno*
- 30 **Concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas**  
*Diana Cristina Varela, Mayra Guarín-Parra, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Lina María Martínez-Sánchez, Laura Alejandra Lambis-Loaiza, José Mauricio Uribe-Betancur*
- 41 **Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción temporomandibular**  
*Juan Manuel Guízar-Mendoza, Norma Amador-Licona, Claudia Raquel Salinas-Escoboza, Patricia de Jesús Pérez-Vázquez, Carlos Francisco González-García*
- 51 **Factores psicosociales y formación académica. Percepción de residentes y profesores**  
*Martín Acosta-Fernández, María de los Angeles Aguilera-Velasco, Teresa Margarita Torres-López, Blanca Elizabeth Pozos-Radillo*
- 67 **Manifestaciones clínicas y paraclínicas al ingreso al hospital (triage) y su asociación con la gravedad en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2**  
*Juan Antonio Suárez-Cuenca, Christian Gabriel Toledo-Lozano, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Paul Mondragón-Terán, Luis Montiel-López, Alberto Hilarion De la Vega-Bravo, Silvia García*

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

- 75 **Funciones extraesqueléticas de la vitamina D**  
*Cintia Mejía-García*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 85 **Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Manuela Carvajal-Alzate, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, María Antonia Correa-Saavedra*
- 99 **Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad)**  
*Jesús Duarte M, María Eugenia Ezeta M, Graciela Sánchez R, Victor Lee-Eng, Socorro Romero F*
- 109 **Trombosis asociada con catéter central: una mirada general**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Juan Diego Villegas-Alzate, Mariana Roldán-Isaza*
- 121 **Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad**  
*Jorge Yamamoto-Cuevas, Paloma Almada-Valdés, Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Gerardo González-Girón, Fernando Javier Lavalle-González, Hugo Antonio Laviada-Molina, José Agustín Mesa-Pérez, Roopa Pravin-Mehta, J Héctor Sánchez-Mijangos, Rafael Margarito Violante-Ortiz, Sergio Zúñiga-Guajardo, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez*
- 130 **El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes**  
*Adriana Pedrañéz, Jesús Mosquera, Nelson Muñoz, Diego Tene*
- 141 **Monitoreo básico en ventilación mecánica de pacientes con COVID-19; replanteando lo que conocemos**  
*Gustavo Inzunza-Carvantes, Miguel Omar López Chiquete, Rocío Millagro López-López, José Manuel Ornelas-Aguirre, Saab Jacobo-Ochoa, Jesús Espinoza-Oviedo*
- 150 **Síndrome pos-COVID-19**  
*Elias Rozillio-Mercado, Sylvia Salmun-Nehmad, Moises Basson-Amkie, Roberto Gutiérrez-Gurza, Johnathan Minian-Okon, Daniela Manzur-Sánchez, José Halabe-Cherem*

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 158 **Los santos patronos de las pandemias infecciosas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 162 **¿Qué estamos haciendo por una medicina basada en los problemas de la comunidad?**  
*Alain R. Rodríguez-Orozco*
- 165 **El par humanización-deshumanización en el cine y la práctica clínica. La forma del agua** de Guillermo del Toro  
*Alain R. Rodríguez-Orozco*
- 167 **Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19**  
*Luis Del Carpio-Orantes*

**CASOS CLÍNICOS**

- 171 **Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio**  
*Otoniel Toledo-Salinas, Israel Moreno-López, Ignacio Alberto Méndez-de Jesús, Misael Facundo-Bazalua, Hilda María Hernández-Ortega, José Ángel Baltazar-Torres*
- 179 **Insuficiencia cardíaca derecha asociada con distrofia muscular de Becker**  
*Adrián Bolívar-Mejía, María A. Rueda, Santiago Sánchez-Pardo, Javier E. Fajardo*
- 185 **Pioderma gangrenoso asociado con hepatitis autoinmunitaria y enfermedad tiroidea**  
*Mariana Zavaleta-Martínez, Emmanuel Mendoza-Enciso, David Eduardo Poletti-Vázquez*
- 193 **Escleritis como manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis C**  
*Gustavo Adolfo Castilla-Agudelo, Felipe Lozano-Pineda, Isabella Vélez-Arango, Clara Marcela Cadavid-Roldán*
- 198 **Sorpresas coronarias: angina como manifestación de una fistula coronario-pulmonar**  
*Ana Díaz-Montes, Kenny Buitrago-Toro, John Correa-Aldana, Silvana Jiménez-Salazar, Karent Tinjacá-Montaño, Rafael Álvarez-Rosero*
- 203 **Úlcera cutánea de larga evolución en un paciente con VIH**  
*Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, María José Mayol-Belda, José Miguel Seguí-Ripoll*
- 207 **Efecto Macklin asociado con influenza A (H1N1) y asma**  
*Ivonne Martínez-Martínez, Humberto Ochoa-Salmorán, Daniela Cabrera-Palos, Ricardo Cabrera-Jardines*

**CARTA AL EDITOR**

- 214 **Importancia de la ética y metodología en ensayos clínicos durante la pandemia por COVID-19**  
*Brando Ortiz-Saavedra, Zhamanda N. Ortiz-Beníque*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 217 **Los senderos de la maduración. Testimonios sobre la práctica médica en una transición**  
*Manuel Ramiro H*

- **Dolor articular<sup>1</sup>**
- **60 mg y 90 mg** indicado en dolor crónico<sup>1</sup>
- **120 mg** indicado en dolor agudo<sup>1</sup>

# DO<sub>2</sub>COXEL<sup>®</sup>

Etoricoxib

*Movilidad sin límites*

- **Potente inhibidor selectivo COX-2<sup>1</sup>**
- Menor toxicidad gastrointestinal<sup>1</sup>
- Sin efectos sobre la función plaquetaria<sup>1</sup>
- **1 vez al día<sup>1</sup>**



**Doscoxel<sup>®</sup> 120 mg**



**Doscoxel<sup>®</sup> 90 mg**  
con 28 y 14 tabletas



**Doscoxel<sup>®</sup> 60 mg**



Aviso de publicidad No. 213300202C4799

Doscoxel<sup>®</sup> tabletas Reg. Núm. 120M2018 SSA IV

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Referencia: 1. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Doscoxel<sup>®</sup>

Literatura exclusiva para médicos

# Medicina Interna de México



## COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2021-2022

# 1

### Presidente

Rubén Antonio Gómez Mendoza

### Vicepresidente

Juan Luis Salgado Loza

### Primer secretario (Secretaría general)

Rosalía García Peña

### Segundo secretario (Actividades académicas)

Raúl Carrillo Esper

### Tesorero

Larissa Vázquez García

### Primer vocal (Comunicación social)

Miguel Ángel Buenrostro Ahued

### Segundo vocal (Admisión y filiales)

Irma Archundia Riveros

### Primer secretario suplente

César Homero Gutiérrez Aguirre

### Segundo secretario suplente

Constancio Ponce González

### Protesorero

José Joel Parada Jiménez

### Primer vocal suplente

Ángel González Romero

### Segundo vocal suplente

Héctor Eduardo Dueñas Silva

### 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 Huggo Córdova Pluma  
Joaquín López Bárcena  
Olga Lidia Vera Lastra

Volumen 38  
enero-febrero, 2022

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](mailto: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.



**CONTRA LA  
RESISTENCIA BACTERIANA**

**EVOCS III®**

levofloxacin

**LA FLUROQUINOLONA QUE IMPIDE LA  
EVOLUCIÓN BACTERIANA DESDE EL DNA**

**En infecciones de vías  
urinarias:<sup>1-5</sup>**

-  **Pielonefritis**
-  **Cistitis**
-  **Prostatitis**

**UNA TOMA AL DÍA<sup>1,2</sup>**



El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

**Referencias:**

1. Información para prescribir Evocs III® Tabletas 2. Información para prescribir Evocs III® Solución inyectable 3. McGregor J, Allen G, Bearden D. A review of levofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):843-853 4. Rafat C, Debrix I, Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(9):1241-1253 5. Naber K, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(2):145-153. **Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx**

IPP EVOCS III® Tabletas

IPP EVOCS III® Solución





## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 1 **Desafiando al ritual (tentativas iconoclasticas)**  
*Alberto Lifshitz*

### EDITORIAL

- 1 **Challenging the ritual (iconoclastic attempt)**  
*Alberto Lifshitz*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel en Medellín, Colombia**  
*Alejandro Hernández-Martínez, Camilo Ruiz-Mejía, Lucelly López-López, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez*
- 12 **Evaluación de la escala HAP (Padua modificada) vs escala de Padua y Caprini para la estimación de riesgo tromboembólico en pacientes hospitalizados en terapia intermedia de un hospital privado**  
*Brenda Gómez-Gómez, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*
- 22 **Asociación entre la endotelina 1 y la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica**  
*Antonio Álvarez-Cienfuegos, Lucía Cantero-Nieto, José Alberto García-Gómez, Javier Martín, Norberto Ortego-Centeno*
- 30 **Concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas**  
*Diana Cristina Varela, Mayra Guarín-Parra, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Lina María Martínez-Sánchez, Laura Alejandra Lambis-Loaiza, José Mauricio Uribe-Betancur*
- 41 **Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción temporomandibular**  
*Juan Manuel Guízar-Mendoza, Norma Amador-Licon, Claudia Raquel Salinas-Escoboza, Patricia de Jesús Pérez-Vázquez, Carlos Francisco González-García*
- 51 **Factores psicosociales y formación académica. Percepción de residentes y profesores**  
*Martín Acosta-Fernández, María de los Ángeles Aguilera-Velasco, Teresa Margarita Torres-López, Blanca Elizabeth Pozos-Radillo*
- 67 **Manifestaciones clínicas y paraclínicas al ingreso al hospital (triage) y su asociación con la gravedad en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2**  
*Juan Antonio Suárez-Cuenca, Christian Gabriel Toledo-Lozano, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Paul Mondragón-Terán, Luis Montiel-López, Alberto Hilarión De la Vega-Bravo, Silvia García*

### ORIGINAL ARTICLES

- 5 **Disseminated intravascular coagulation in a high complexity hospital in Medellín, Colombia**  
*Alejandro Hernández-Martínez, Camilo Ruiz-Mejía, Lucelly López-López, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez*
- 12 **Assessment of HAP scale (Padua modified) vs Padua and Caprini scale for the estimation of thromboembolic risk in hospitalized patients in intermediate therapy of a private hospital**  
*Brenda Gómez-Gómez, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*
- 22 **Association of endothelin 1 with pulse wave velocity in women with systemic sclerosis**  
*Antonio Álvarez-Cienfuegos, Lucía Cantero-Nieto, José Alberto García-Gómez, Javier Martín, Norberto Ortego-Centeno*
- 30 **Concordance and correlation of the estimated glomerular filtration rate formulas with the 24-hour urine creatinine clearance**  
*Diana Cristina Varela, Mayra Guarín-Parra, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Lina María Martínez-Sánchez, Laura Alejandra Lambis-Loaiza, José Mauricio Uribe-Betancur*
- 41 **Sleep disorders and cardiovascular risk in patients with temporomandibular dysfunction**  
*Juan Manuel Guízar-Mendoza, Norma Amador-Licon, Claudia Raquel Salinas-Escoboza, Patricia de Jesús Pérez-Vázquez, Carlos Francisco González-García*
- 51 **Psychosocial factors and academic training. Resident and teachers perception**  
*Martín Acosta-Fernández, María de los Ángeles Aguilera-Velasco, Teresa Margarita Torres-López, Blanca Elizabeth Pozos-Radillo*
- 67 **Clinical and paraclinical manifestations at hospital admission (triage) and their association with severity inpatients for SARS-CoV-2 pneumonia**  
*Juan Antonio Suárez-Cuenca, Christian Gabriel Toledo-Lozano, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Paul Mondragón-Terán, Luis Montiel-López, Alberto Hilarión De la Vega-Bravo, Silvia García*

### REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 75 **Funciones extrasqueléticas de la vitamina D**  
*Cintia Mejía-García*

### SYSTEMATIC REVIEW

- 75 **Extraskelletal functions of vitamin D**  
*Cintia Mejía-García*

### REVISIONES NARRATIVAS

- 85 **Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Manuela Carvajal-Alzate, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, María Antonia Correa-Saavedra*
- 99 **Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad)**  
*Jesús Duarte M, María Eugenia Ezeta M, Graciela Sánchez R, Víctor Lee-Eng, Socorro Romero F*
- 109 **Trombosis asociada con catéter central: una mirada general**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Juan Diego Villegas-Alzate, Mariana Roldán-Isaza*

### NARRATIVE REVIEWS

- 85 **Molecular aspects in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Manuela Carvajal-Alzate, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, María Antonia Correa-Saavedra*
- 99 **Risk factors associated with severe pre-eclampsia (with severity criteria)**  
*Jesús Duarte M, María Eugenia Ezeta M, Graciela Sánchez R, Víctor Lee-Eng, Socorro Romero F*
- 109 **Thrombosis associated to central catheter: a general view**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Juan Diego Villegas-Alzate, Mariana Roldán-Isaza*



- 121 Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad**  
*Jorge Yamamoto-Cuevas, Paloma Almeda-Valdés, Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Gerardo González-Girón, Fernando Javier Lavalle-González, Hugo Antonio Laviada-Molina, José Agustín Mesa-Pérez, Roopa Pravin-Mehta, J Héctor Sánchez-Mijangos, Rafael Margarito Violante-Ortiz, Sergio Zúñiga-Guajardo, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez*
- 130 El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes**  
*Adriana Pedrañez, Jesús Mosquera, Nelson Muñoz, Diego Tene*
- 141 Monitoreo básico en ventilación mecánica de pacientes con COVID-19; replanteando lo que conocemos**  
*Gustavo Inzunza-Cervantes, Miguel Omar López Chiquete, Rocío Milagro López-López, José Manuel Ornelas-Aguirre, Saab Jacobo-Ochoa, Jesús Espinoza-Oviedo*
- 150 Síndrome pos-COVID-19**  
*Elias Rozillio-Mercado, Sylvia Salmun-Nehmad, Moises Basson-Amkie, Roberto Gutiérrez-Gurza, Johnathan Minian-Okon, Daniela Manzur-Sánchez, José Halabe-Cherem*

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 158 Los santos patronos de las pandemias infecciosas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 162 ¿Qué estamos haciendo por una medicina basada en los problemas de la comunidad?**  
*Alain R Rodríguez-Orozco*
- 165 El par humanización-deshumanización en el cine y la práctica clínica. La forma del agua de Guillermo del Toro**  
*Alain R Rodríguez-Orozco*
- 167 Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19**  
*Luis Del Carpio-Orantes*

**CASOS CLÍNICOS**

- 171 Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio**  
*Otoniel Toledo-Salinas, Israel Moreno-López, Ignacio Alberto Méndez-de Jesús, Misael Facundo-Bazalua, Hilda María Hernández-Ortega, José Ángel Baltazar-Torres*
- 179 Insuficiencia cardíaca derecha asociada con distrofia muscular de Becker**  
*Adrián Bolívar-Mejía, María A Rueda, Santiago Sánchez-Pardo, Javier E Fajardo*
- 185 Píoderma gangrenoso asociado con hepatitis autoinmunitaria y enfermedad tiroidea**  
*Mariana Zavaleta-Martínez, Emmanuel Mendoza-Enciso, David Eduardo Poletti-Vázquez*
- 193 Escleritis como manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis C**  
*Gustavo Adolfo Castilla-Agudelo, Felipe Lozano-Pineda, Isabella Vélez-Arango, Clara Marcela Cadavid-Roldán*
- 198 Sorpresa coronaria: angina como manifestación de una fístula coronario-pulmonar**  
*Ana Díaz-Montes, Kenny Buitrago-Toro, John Correa-Aldana, Silvana Jiménez-Salazar, Karent Tinjacá-Montaño, Rafael Álvarez-Rosero*
- 203 Úlcera cutánea de larga evolución en un paciente con VIH**  
*Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, María José Mayol-Belda, José Miguel Seguí-Ripoll*
- 207 Efecto Macklin asociado con influenza A (H1N1) y asma**  
*Ivonne Martínez-Martínez, Humberto Ochoa-Salmonán, Daniela Cabrera-Palos, Ricardo Cabrera-Jardines*

**CARTA AL EDITOR**

- 214 Importancia de la ética y metodología en ensayos clínicos durante la pandemia por COVID-19**  
*Brando Ortiz-Saavedra, Zhamanda N Ortiz-Benique*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 217 Los senderos de la maduración. Testimonios sobre la práctica médica en una transición**  
*Manuel Ramiro H*

- 121 Lorcaserin: a new alternative for the treatment of obesity**  
*Jorge Yamamoto-Cuevas, Paloma Almeda-Valdés, Guadalupe Castro-Martínez, Manuel Duarte-Vega, Gerardo González-Girón, Fernando Javier Lavalle-González, Hugo Antonio Laviada-Molina, José Agustín Mesa-Pérez, Roopa Pravin-Mehta, J Héctor Sánchez-Mijangos, Rafael Margarito Violante-Ortiz, Sergio Zúñiga-Guajardo, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez*
- 130 The renin-angiotensin system and its relationship to cardiovascular damage during diabetes**  
*Adriana Pedrañez, Jesús Mosquera, Nelson Muñoz, Diego Tene*
- 141 Basic monitoring mechanical ventilation in patients with COVID-19; rethinking what we know**  
*Gustavo Inzunza-Cervantes, Miguel Omar López Chiquete, Rocío Milagro López-López, José Manuel Ornelas-Aguirre, Saab Jacobo-Ochoa, Jesús Espinoza-Oviedo*
- 150 Post-COVID-19 syndrome**  
*Elias Rozillio-Mercado, Sylvia Salmun-Nehmad, Moises Basson-Amkie, Roberto Gutiérrez-Gurza, Johnathan Minian-Okon, Daniela Manzur-Sánchez, José Halabe-Cherem*

**OPINION ARTICLES**

- 158 The patron saints of infectious pandemics**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 162 What are we doing for a medicine based on community problems?**  
*Alain R Rodríguez-Orozco*
- 165 The humanization-dehumanization pair in film and clinical practice. The shape of water by Guillermo del Toro**  
*Alain R Rodríguez-Orozco*
- 167 Polymerized type I collagen as a potential treatment against COVID-19**  
*Luis Del Carpio-Orantes*

**CLINICAL CASES**

- 171 Resistan hypoglycemia and severe metabolic acidosis due to type B hyperlactatemia secondary to fructose 1-6 bisphosphatase (FBPase) deficiency in a patient with circulatory shock**  
*Otoniel Toledo-Salinas, Israel Moreno-López, Ignacio Alberto Méndez-de Jesús, Misael Facundo-Bazalua, Hilda María Hernández-Ortega, José Ángel Baltazar-Torres*
- 179 Right heart failure associated to Becker muscular dystrophy**  
*Adrián Bolívar-Mejía, María A Rueda, Santiago Sánchez-Pardo, Javier E Fajardo*
- 185 Gangrenous pyoderma associated to autoimmune hepatitis and thyroid disease**  
*Mariana Zavaleta-Martínez, Emmanuel Mendoza-Enciso, David Eduardo Poletti-Vázquez*
- 193 Scleritis as extrahepatic manifestation of the infection due to hepatitis C virus**  
*Gustavo Adolfo Castilla-Agudelo, Felipe Lozano-Pineda, Isabella Vélez-Arango, Clara Marcela Cadavid-Roldán*
- 198 Coronary surprise: Angina as manifestation of a coronary-pulmonary fistula**  
*Ana Díaz-Montes, Kenny Buitrago-Toro, John Correa-Aldana, Silvana Jiménez-Salazar, Karent Tinjacá-Montaño, Rafael Álvarez-Rosero*
- 203 Long-term skin ulcer in a patient with HIV**  
*Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, María José Mayol-Belda, José Miguel Seguí-Ripoll*
- 207 Macklin effect associated to influenza A (H1N1) and asthma**  
*Ivonne Martínez-Martínez, Humberto Ochoa-Salmonán, Daniela Cabrera-Palos, Ricardo Cabrera-Jardines*

**LETTER TO THE EDITOR**

- 214 Importance of ethics and methodology in clinical trials during the COVID-19 pandemic**  
*Brando Ortiz-Saavedra, Zhamanda N Ortiz-Benique*

**THE INTERNIST'S CORNER**

- 217 Los senderos de la maduración. Testimonios sobre la práctica médica en una transición**  
*Manuel Ramiro H*

# Sensizone®

Loratadina / Betametasona

La fórmula sinérgica para el control  
de la **alergia** y la **inflamación**<sup>1,2</sup>



Niños de 4 a 6 años de edad:  
2.5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

Niños de 6 a 12 años de edad:  
5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

No. Registro: 116M2017-SSA IV No. Aviso: 173300202C5062

**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938  
www.liomont.com



**ESR**  
EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE

1. Tóolidis Mendoza de Morales, Francis Sánchez. Eficacia clínica y seguridad de una solución oral combinada Loratadina-Betametasona en el tratamiento pediátrico de la rinitis alérgica perenne. World Allergy Organization J. 2009; Abr. 2(4): 48-53. Publicado en línea 2009 Abr 15.

2. Snyman JR1, Potter PC, Groenewald M, Levin J, Claricor. Efecto de la terapia de combinación de betametasona-loratadina en exacerbaciones graves de la rinitis alérgica: un ensayo aleatorizado y controlado. Grupo de Estudio Claricor. Clínica de Investigación de Medicamentos. 2004;24(5):265-74. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Pretoria, Pretoria, África del Sur.

Ver IPP





<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.7427>

## Desafiando al ritual (tentativas iconoclasticas)

### Challenging the ritual (iconoclastic attempt).

Alberto Lifshitz

#### ANTECEDENTES

Un ritual es una serie de acciones que se realizan principalmente por su valor simbólico y permiten preservar el orden y las rutinas para su reproducción continua. En este escrito se considerará ritual la secuencia y los componentes de la historia clínica clásica, que ha permitido a muchas generaciones mantener el orden, la tradición, la cadena de eventos que ayuda a que no se olvide ninguno, aunque sea solo por cumplir con la integridad de la tarea. Este ritual se extiende al proceder cotidiano de muchos médicos clínicos porque fue la manera en que lo aprendieron. Cuando esto se automatiza, se “rutiniza”, se “normaliza”, ya ni siquiera se cuestiona su valor, se da por hecho. Es como muchas plegarias religiosas estereotipadas, en las que muchos fieles ni siquiera meditan en lo que están diciendo, sino tan solo se ajustan al ritual consagrado, lo repiten mecánicamente y sienten que con eso cumplen.

Pero el mundo está cambiando, las funciones del médico son ahora otras y puede ser un momento apropiado para hacer intentos críticos basados en racionalidad, eficiencia y pertinencia, aun cuando se atente contra rituales añejos, aparentemente acreditados mediante costumbres, creencias, afiliaciones y usanzas. La atención médica ha empezado a cambiar, y no me refiero solo a la progresiva introducción de la tecnología, sino a que muchas funciones que realizábamos los médicos ahora las realizan otros personajes (técnicos, paramédicos, personal de enfermería), si no es que algoritmos y máquinas de inteligencia artificial; la atención remota, que había sido satanizada, ahora es promovida; el autocuidado es una estrategia que va avanzando; la intromisión de terceros es cada vez mayor, etcétera. Ya no son las mismas condiciones en las que se generó el ritual del que hablamos.

Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

**Recibido:** diciembre 2021

**Aceptado:** enero 2022

#### Correspondencia

Alberto Lifshitz  
alifshitzg@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como:** Lifshitz A. Desafiando al ritual (tentativas iconoclasticas). Med Int Méx 2022; 38 (1): 1-3.

Por otra parte, *iconoclasia* o *iconoclastia* es un término griego que significa destrucción de ídolos, ruptura de los iconos y rebelión contra lo establecido. Valores o preceptos que han sido persistentes se someten a crítica, cuestionamiento, descrédito y, si es necesario, sustitución. En la profesión médica hay partes del ritual convertidas en iconos, pero todos admiten juicios y observaciones en torno a su pertinencia hoy en día. He aquí algunos. Un análisis pormenorizado y dialéctico rebasa las posibilidades de un ensayo breve; acaso, puede ser contenido de un libro. Aquí solo se mencionará una lista indicativa muy incompleta, que podría formar parte de tal libro, pero los lectores pueden identificar muchas más tentaciones iconoclastas.

## LA NOSOLOGÍA

Entendida como el estudio individual de las enfermedades, abarca la *nosobiótica* (sus alteraciones anatómicas y funcionales), la *nosocronia* o *patocronia* (su evolución en el tiempo), la *nosotaxia* (su clasificación), la *nosofisia* (sus síntomas), la *nosognosia* (su diagnóstico), la *nosonomia* (su designación), la *nosografía* (su descripción). Todo esto no es más que un ejercicio vano cuando se considera la llamada teoría ontológica de la enfermedad, la que le concede identidad propia y la concibe como una especie de parásito que aterriza sobre un individuo para enfermarlo. Incluso se clasifican como se hace con los parásitos, y se crean términos para sus componentes como los que se mencionan renglones arriba. Esta teoría ontológica se opone a la fisiológica de la enfermedad que considera que ésta no es más que resultado de una fisiología alterada, y que la enfermedad por sí misma no tiene existencia propia (*no hay enfermedades, sino enfermos*). El estudio de las enfermedades ha suplantado al estudio de las personas enfermas.

## EL ARTIFICIO DEL DIAGNÓSTICO

En concordancia con lo anterior, el diagnóstico nosológico, aquél que pone nombre de enfermedad a los sufrimientos del paciente, hoy tiene que considerarse un constructo, operativo y didáctico, que ciertamente facilita a los médicos tomar decisiones, pero que se limita a una descripción sumarisima de cada caso, sacrificando los atributos que conceden individualidad al paciente.

## INTERROGATORIO (CONVERSACIÓN, ENTREVISTA, ANAMNESIS)

No importa tanto cómo denominar a este capítulo de la historia clínica, sino reflexionar en la necesidad de que reenfoque su propósito. Sin dejar de reconocerle eficacia para avanzar hacia el diagnóstico, habría que cuestionar su papel utilitario y el desperdicio de su potencial. Cuando se restringe a satisfacer necesidades concretas de información por parte del médico, sin permitir digresiones, ampliaciones y rodeos, se está perdiendo la oportunidad de conocer al paciente por pretender conocer su enfermedad. Preguntar solo lo necesario para tomar notas es desperdiciar una valiosa ocasión de conocer al individuo.

## EL PARADIGMA EXHAUSTIVO

Es ésta una especie de obsesión que domina muchas exigencias, tanto en la actividad clínica como en la académica. Preguntar acerca de absolutamente todo, hacer siempre una exploración física completa, realizar los exámenes complementarios más amplios posibles, abarcar absolutamente todo el tema en la conferencia y cumplir con todo el programa educativo, aunque nadie aprenda. Muchos médicos expertos han encontrado la manera



de enfocarse más al caso, ser más económicos y privilegiar la parsimonia, rebelándose ante lo exhaustivo que, por otro lado, no es más que una utopía.

### EL ABORDAJE ETIOLÓGICO

Ha sido una consigna la de intentar llegar a la causa y, con ello, se desautorizan las intenciones de atender solo los síntomas. El diagnóstico y el tratamiento etiológicos no admiten restringirse a los diagnósticos sintomático y sindromático, ni al tratamiento antisintomático. La limitación de este enfoque es que absolutamente todas las enfermedades son multicausales, lo que por lo menos genera incertidumbres y, por otro lado, las responsabilidades de los médicos no se limitan a la prevención y curación de enfermedades (cuando ello es posible) sino también a moderar o suprimir el sufrimiento. Hoy en día se han consagrado y legalizado los cuidados paliativos, aunque restringidos por ahora, a una cierta ca-

tegoría de pacientes que no son susceptibles de un abordaje causal.

Éstos son solo unos ejemplos que ilustran la importancia de un enfoque autocrítico de la profesión, la invitación de abandonar las rutinas, de cuestionar las tradiciones, sobre todo pensando en los médicos del futuro. Otros enunciados que pueden considerarse bajo esta perspectiva son la pretendida *objetividad*, el *reduccionismo*, la *complejidad* frente a lo *lineal*, las tensiones entre lo *individual* y lo *colectivo*, el abordaje *individualizado* de las enfermedades en épocas de comorbilidad, atender la *enfermedad crónica* como si fuera aguda que se prolongó, la supuesta *magia de los medicamentos*, los *perfiles y chequeos*, el dolor que *molesta* y el que *preocupa*, la *falibilidad profesional*, *oír o escuchar*, la generación de *culpas* por la enfermedad y seguramente varias más que los lectores podrán identificar, si aceptan la invitación a sumarse a este ejercicio, sin verlo como sacrilegio o blasfemia.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

# Ketorolaco **SUPRADOL**®

**Suprime** el dolor...

- Posee gran **actividad analgésica y antiinflamatoria**<sup>1</sup>
- Efectivo para dolor **leve, moderado e intenso**<sup>1</sup>
- Alivia el dolor **sin efectos de sedación y ansiedad**<sup>1</sup>
- Indicado cada **6 horas**<sup>1</sup>
- **Supradol Duet**® indicado cada **12 horas**<sup>2</sup>



Líder en  
el mercado  
gracias a usted<sup>3</sup>



Cambie la expresión **de su paciente.**



Aviso de publicidad No. 213300202C5382

Supradol® tabletas Reg. Núm. 026M92 SSA IV. Supradol® 30mg sublingual Reg. Núm. 096M2000 SSA IV. Supradol® gel Reg. Núm. 260M99 SSA IV. Supradol F® tabletas Reg. Núm. 345M2006 SSA IV. Supradol® solución inyectable Reg. Núm. 036M92 SSA IV. Supradol Duet® solución inyectable Reg. Núm. 090M2014 SSA IV. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

**Referencias:** 1. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol® sublingual. 2. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol Duet® solución inyectable. 3. Data de mercado IQVIA PMM valores MAT móvil marzo 2021

Literatura exclusiva para médicos

# zinolox<sup>®</sup> 4G

Moxifloxacino

PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

- **Excelente actividad** en comparación con otros antimicrobianos de uso común<sup>8</sup>
- Efecto bactericida con **elevados niveles tisulares**<sup>7</sup>
- **Flexibilidad de tratamiento** de 5 o 7 a 14 días según la gravedad de la infección<sup>9,10</sup>

NEUMONÍA<sup>1</sup>  
BRONQUITIS CRÓNICA<sup>1</sup>

La  
FLUOROQUINOLONA  
DE  
4<sup>a</sup>  
GENERACIÓN<sup>2</sup>



REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Zinolox4G<sup>®</sup> 2.Chuchalin, A., et al. (2013). "Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI)." *BMC Pulm Med* 13: 5. 3.Torres, A., et al. (2003). "Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia." *Eur Respir J* 21(1): 4. Ariza, H., et al. (2006). "Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis." *BMC Ear Nose Throat Disord* 6: 8. 5. Feng, Y., et al. (2010). "Greatest International Antinfective Trial (GIANT) with moxifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: subanalysis of Chinese data of a global, multicenter, noninterventional study." *Clin Epidemiol* 2: 15-21. 6. McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimycobacterial activity in the presence of gyrA mutations." *Antimicrob Agents Chemother* 58(5): 2912-2915. 7. Krasemann, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S51-63. 8. Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S64-71. 9. Anzueto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." *Clin Infect Dis* 42(1): 73-81. 10. Anzueto, A. and M. Miravittles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic bronchitis and COPD." *Respir Med* 104(10): 1396-1403. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@liomont.com.mx](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx) o en la página de internet [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx)

Ver IPP del producto



**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1958



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4642>

# Coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel en Medellín, Colombia

## Disseminated intravascular coagulation in a high complexity hospital in Medellin, Colombia.

Alejandro Hernández-Martínez,<sup>1</sup> Camilo Ruiz-Mejía,<sup>2</sup> Lucelly López-López,<sup>3</sup> Luis Felipe Álvarez-Hernández,<sup>1</sup> Lina María Martínez-Sánchez<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La coagulación intravascular diseminada es un estado patológico que suele aparecer como consecuencia de condiciones críticas, como la sepsis, el trauma y el cáncer. La coagulación intravascular diseminada se asocia, principalmente, con mecanismos de respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de sistemas tromboticos endógenos, que superan la capacidad anticoagulante del organismo.

**OBJETIVO:** Caracterizar los pacientes con coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel de complejidad en Medellín, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo que incluyó pacientes que cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad: pacientes adultos admitidos entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

**RESULTADOS:** Durante el periodo de estudio se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, 7 casos eran mujeres. En cuanto a la ocupación, 6 pacientes eran empleados. Se reportaron 12 diagnósticos principales en los pacientes incluidos.

**CONCLUSIONES:** La coagulación intravascular diseminada es una complicación potencialmente mortal de múltiples enfermedades, puede aparecer en el contexto de infecciones, neoplasias y embarazo, por lo que debe ser conocida y tenida en cuenta por los profesionales de la salud para poder prevenirla y tratarla de forma temprana y adecuada.

**PALABRAS CLAVE:** Coagulación intravascular diseminada; trombosis; hemorragia.

### Abstract

**BACKGROUND:** Disseminated intravascular coagulation is a pathological condition that tends to appear as consequence of critical conditions such as sepsis, trauma and cancer. Disseminated intravascular coagulation is associated, mainly, to systemic inflammatory response mechanisms through activation of endogenous thrombotic systems, which overpass the body's anticoagulant capacity.

**OBJECTIVE:** To characterize patients with disseminated intravascular coagulation in a high-complexity institution in Medellin, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational descriptive study was conducted, including patients that fulfilled the following selection criteria: adult patients admitted to the institution from January 2016 to December 2017.

**RESULTS:** During the study period there were included 13 patients with disseminated intravascular coagulation diagnosis, 7 of them were female. By occupation, 6 patients were employees. Twelve main diagnoses were reported for the included patients.

<sup>1</sup> Estudiante de medicina.

<sup>2</sup> Médico.

<sup>3</sup> Profesional en gerencia de sistemas de información en salud, especialista en estadística, PhD(a). Docente.

<sup>4</sup> Bacterióloga, especialista en Hematología, MSc, docente titular.

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 14 de agosto 2020

**Aceptado:** 5 de abril 2021

### Correspondencia

Alejandro Hernández Martínez  
alejo.hdz@hotmail.com  
alejandro.hernandez@upb.edu.co

### Este artículo debe citarse como:

Hernández-Martínez A, Ruiz-Mejía C, López-López L, Álvarez-Hernández LF, Martínez-Sánchez LM. Coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel en Medellín, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (1): 5-11.

**CONCLUSIONS:** Disseminated intravascular coagulation is a potentially deathly complication of various diseases that can rise in the context of infections, neoplasms, and pregnancy, so, it should be acknowledged by health professionals in order to prevent it and treat it in an early and adequate manner.

**KEYWORDS:** Disseminated intravascular coagulation; Thrombosis; Hemorrhage.

## ANTECEDENTES

La coagulación intravascular diseminada es un estado patológico que suele aparecer como consecuencia de condiciones críticas como la sepsis, el trauma y el cáncer.<sup>1,2</sup> La coagulación intravascular diseminada se asocia, principalmente, con mecanismos de respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de sistemas tromboticos endógenos, que superan la capacidad anticoagulante del organismo.<sup>3</sup> Así, se consumen los factores de coagulación y las plaquetas, lo que puede desencadenar tanto en eventos tromboticos como en hemorragias afectando múltiples sistemas orgánicos.<sup>4</sup>

En términos epidemiológicos, son pocos los datos de incidencia y prevalencia de coagulación intravascular diseminada en el mundo, a pesar de esto, algunos estudios clínicos plantean que ocurre hasta en el 33% de los pacientes con sepsis, en el 15-20% de los pacientes con malignidades hematológicas y en el 7% de los sujetos con tumores sólidos.<sup>3,4</sup> También es importante en el contexto obstétrico, pues para el periodo 2011-2012 la coagulación intravascular diseminada representó el segundo indicador de morbilidad materna severa en Estados Unidos, con una cifra de 32 casos por cada 10,000 hospitalizaciones asociadas con partos.<sup>5</sup>

El diagnóstico de coagulación intravascular diseminada se basa en la sospecha clínica integrada con pruebas de laboratorio: al no existir pruebas diagnósticas que permitan confirmarla o descartarla con certeza, se han publicado varios índices de diagnóstico basados en múltiples paraclínicos.<sup>6</sup> El Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) son algunas de las sociedades que han planteado criterios diagnósticos de esta enfermedad; sin embargo, cada uno de estos índices parece tener utilidad diferente según la causa de la coagulación intravascular diseminada y la población en la que ocurra.<sup>7</sup>

La información disponible en nuestro medio de este padecimiento es limitada, por tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar los pacientes con coagulación intravascular diseminada en una institución de alto nivel de complejidad en Medellín, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, que incluyó pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de elegibilidad: pacientes adultos admitidos entre enero de 2016 y diciembre



de 2017 con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada según CIE10 D65. Se excluyeron los pacientes con historias clínicas con ausencia de las variables hematológicas. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### Proceso de recolección de información

Se realizó una revisión de historias clínicas para obtener la información necesaria para el cumplimiento de los objetivos del estudio. El instrumento que se utilizó incluyó variables sociodemográficas, como edad y sexo, características clínicas, paraclínicas, etiológicas, desenlaces y complicaciones, no se tuvieron en cuenta los nombres de los pacientes para mantener la confidencialidad de los mismos.

### Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una base en Microsoft Excel y el análisis estadístico se desarrolló usando el programa SPSS versión 25 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos) para realizar la caracterización de la población, a las variables cuantitativas se les calculó mediana con valores mínimo y máximo y a las cualitativas frecuencias absolutas y relativas expresadas a través de proporciones y porcentajes.

### Consideraciones éticas

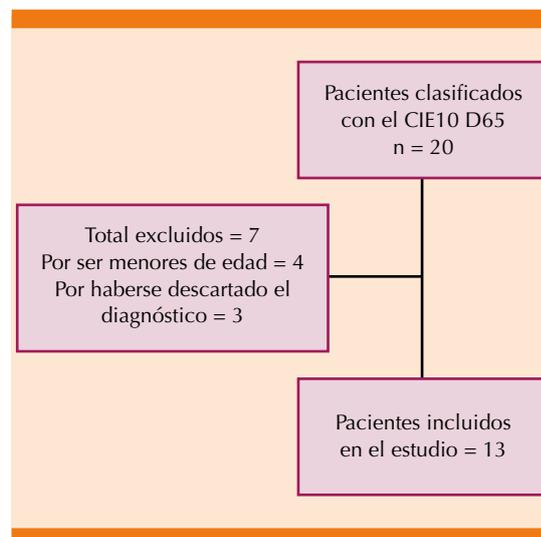
En relación con las consideraciones éticas, este proyecto constituye un estudio sin riesgo según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, ya que se trata de una investigación retrospectiva, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos participantes. Esta investigación fue avalada por el Comité de ética de la institución donde se llevó a cabo.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, siete casos eran mujeres (**Figura 1**). La edad mediana de edad fue de 62 años (mínima: 24, máxima: 88). En cuanto a la ocupación, 6 pacientes eran empleados, 5 no reportaron ocupación, un paciente reportó ser ama de casa y uno era jubilado.

Se reportaron 12 diagnósticos principales en los pacientes incluidos, de los que destacó el de tumefacción, masa o prominencia intraabdominal y pélvica, que se observó en 2 pacientes. Los diagnósticos principales de los pacientes con coagulación intravascular diseminada se reportan en el **Cuadro 1**.

En cuanto a antecedentes patológicos, el más común fue el antecedente de tumor de cualquier tipo que se manifestó en 7 pacientes. Los antecedentes patológicos se reportan con detalle en el **Cuadro 2**.



**Figura 1.** Proceso de selección de los participantes.

**Cuadro 1.** Diagnóstico principal de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Diagnóstico	Núm.
Tumefacción, masa o prominencia intraabdominal y pélvica	2
Linfoma no Hodgkin, no especificado	1
Leucemia mieloide aguda	1
Colangitis	1
Otras hemorragias posparto inmediatas	1
Deficiencia adquirida de factores de la coagulación	1
Otros síndromes mielodisplásicos	1
Aspergilosis pulmonar invasiva	1
Choque, no especificado	1
Lesión autoinfligida intencionalmente por objeto cortante: vivienda	1
Parto por cesárea, sin otra especificación	1
Preeclampsia severa	1

En relación con las manifestaciones clínicas, la más frecuente fue la disfunción hemodinámica que sobrevino en 11 de los pacientes seguida del sangrado mayor y la lesión renal aguda, cada una reportada en 8 pacientes. **Cuadro 3**

**Cuadro 2.** Antecedentes patológicos de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Paciente	Tumor de cualquier tipo	Embarazo	Transfusiones sanguíneas	Pancreatitis aguda	Consumo de anfetaminas	Eventos trombóticos previos	Lesiones autoinfligidas	Absceso hepático
A	X		X					
B			X					
C	X							
D	X		X					
E	X							
F		X						
G		X	X					
H	X			X				
I	X					X		
J					X			X
K							X	
L	X	X						
M		X						

Respecto a la causa de la coagulación intravascular diseminada, 7 de 13 pacientes tuvieron algún tipo de infección o sepsis asociada, otras causas se reportan en el **Cuadro 4**.

Respecto al puntaje del ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), solo en un paciente fue mayor a 5 puntos, lo que sugiere alta probabilidad de coagulación intravascular diseminada, en comparación con el puntaje de la JAAM (*Japanese Association for Acute Medicine*) del que 6 pacientes obtuvieron 4 o más puntos que sugiere alta probabilidad de coagulación intravascular diseminada, este puntaje tiene en cuenta los criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) expuestos en el **Cuadro 5**. Los datos de laboratorio se muestran en el **Cuadro 6**. Respecto al tiempo de hospitalización la mediana de días fue de 15 (límites: 1-77), en unidad de cuidados intensivos la mediana de días fue de 7 (límites: 0-21) y en sala general la mediana fue de 8 días (límites: 0-67).

Acerca de los desenlaces de los pacientes con coagulación intravascular diseminada, 6 pacien-

**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Paciente	Disfunción hemodinámica	Sangrado mayor	Lesión renal aguda	Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Disfunción hepática	Tromboembolismo pulmonar
A	X	X				
B	X	X	X	X	X	
C	X			X	X	
D						
E	X	X	X			
F	X	X	X			
G	X	X		X	X	
H	X		X			
I			X	X	X	X
J	X	X	X			
K	X	X	X	X	X	
L	X	X				
M	X		X			

**Cuadro 4.** Causa de la coagulación intravascular diseminada de la población de estudio

Causa	Núm.
Infección o sepsis	7
Malignidad o tumores de cualquier tipo	5
Eventos obstétricos*	
Hemorragia periparto aguda	2
Preeclampsia-eclampsia	2
Embolia de líquido amniótico	1
Retención de feto muerto	1
Choque hipovolémico no séptico	1

\* No son excluyentes.

tes fallecieron, 2 de ellos sin complicaciones asociadas con el evento. **Cuadro 7**

De los pacientes con complicaciones, dos de ellos tuvieron tromboembolismo pulmonar y 6 síndrome de disfunción orgánica múltiple, sin ser excluyentes.

## DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Del Carpio-Orantes y su grupo en 11 pacientes con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, seis eran del sexo femenino, con edades entre 32 y 90 años; datos comparables con los resultados de este estudio en el que de 13 pacientes, 7 eran mujeres, con edades entre 24 y 88 años (mediana de 62 años).<sup>8</sup> Por el contrario, el estudio de Mayne y su grupo informó edades entre un mes y 76 años (mediana de 37 años).<sup>9</sup>

En este estudio se reportó como causa principal de la coagulación intravascular diseminada a las infecciones o sepsis en 7 de 13 pacientes seguidas de malignidades en 5 de 13 pacientes. Estas causas son las mismas reportadas en el trabajo realizado por Spero y colaboradores con 90 de 346 pacientes con infecciones o sepsis y 83 de 346 con malignidades.<sup>10</sup> Asimismo, en el estudio de Del Carpio-Orantes y su grupo se observó como principal causa la sepsis en 4 de 11

**Cuadro 5.** Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Paciente	Criterio 1 de SIRS (fiebre > 38°C o hipotermia por temperatura corporal < 36°C)	Criterio 2 de SIRS (taquipnea > 20 respiraciones por minuto o pCO <sub>2</sub> < 32 mmHg)	Criterio 3 de SIRS (taquicardia > 90 latidos por minuto)	Criterio 4 de SIRS (leucocitosis > 12,000 leucocitos/cc o leucopenia < 4000 leucocitos/cc o desviación izquierda de recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica > 10%)
A			X	X
B				X
C	X	X		X
D				X
E			X	X
F				X
G	X			X
H				X
I		X	X	
J	X	X		X
K				X
L		X	X	X
M		X		X

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono.

**Cuadro 6.** Datos de laboratorio de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Paraclínico	Núm.	Mediana	Mínimo	Máximo
Tiempo de protrombina (segundos)	13	16.8	11.6	120.0
Tiempo de tromboplastina (segundos)	13	42.6	26.6	180.0
<i>International Normalized Ratio</i> (INR)	12	1.42	1.06	2.44
Conteo de plaquetas (plaquetas/mm <sup>3</sup> )	13	68300	24000	229300
Fibrinógeno (g/L)	8	2.10	0.49	5.06
Dímero D (ng/mL)	2	3180	2560	3800

**Cuadro 7.** Desenlaces de los pacientes con coagulación intravascular diseminada

Desenlace	Núm.
Alivio sin complicaciones	4
Aparición de complicaciones con posterior alivio	2
Fallecimiento del paciente con complicaciones	4
Fallecimiento del paciente sin complicaciones	2
Remisión a otro centro para su atención	1

pacientes y en el estudio realizado por Martínez y colaboradores también se reportó como causa principal la sepsis en 24 de 52 pacientes.<sup>8,11</sup>

En relación con el puntaje del ISTH, este estudio encontró que solo 1 de 13 pacientes alcanzó el puntaje para alta probabilidad de coagulación intravascular diseminada a pesar de la sospecha diagnóstica, lo que corresponde con los hallaz-



gos de Hjorleifsson y colaboradores, en cuyo estudio reportan que solo 91 de 1825 pacientes (5%) alcanzaron este puntaje.<sup>12</sup>

En cuanto al desenlace, el estudio de Del Carpio-Orantes y colaboradores reportó 7 defunciones y 4 mejorías, comportamiento similar al observado en este estudio en el que hubo 6 pacientes para ambos desenlaces.<sup>8</sup>

La principal limitación del presente estudio fue el número de pacientes incluidos, a pesar de haber tenido en cuenta los diferentes servicios de la institución, el número de participantes es pequeño. Esto podría explicarse por el periodo de estudio y la falta de investigaciones previas sobre el tema en el contexto local, pues esto dificultó el diseño metodológico. Además, el uso del código CIE 10 D65 como criterio de elegibilidad representa una limitación al excluir las historias clínicas de pacientes con coagulación intravascular diseminada en las que no se haya consignado tal código, pues en ocasiones el personal de salud registra el diagnóstico en la historia sin registrar conjuntamente el código CIE 10 correspondiente. Por último, cabe mencionar como limitación el uso de fuentes secundarias.

## CONCLUSIONES

La coagulación intravascular diseminada es una complicación potencialmente mortal de múltiples enfermedades que puede ocurrir en un intervalo de edad amplio. Además, puede originarse por causas diferentes, principalmente infecciones, neoplasias y embarazo. Si bien existen puntajes que sugieren el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, ésta debe sospecharse incluso en los pacientes que no alcanzan los puntos de corte establecidos, pues no todos los pacientes con coagulación intravascular diseminada cumplen todos los criterios. Se necesitan estudios con mayor población y con diseño metodológico diferente para evaluar la

utilidad clínica de dichos puntajes. En cuanto a desenlaces, la coagulación intravascular diseminada implica mortalidad importante, por lo que debe ser conocida y tenida en cuenta por los profesionales de la salud para poder prevenirla y tratarla de forma temprana y adecuada.

## REFERENCIAS

1. Luo L, Wu Y, Niu T, Han Y, Feng Y, Ding Q, et al. A multicenter, prospective evaluation of the Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2019; 173: 131-140. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.022.
2. Thachil J. The elusive diagnosis of disseminated intravascular coagulation: does a diagnosis of DIC exist anymore? *Semin Thromb Hemost* 2019; 45 (1): 100-107. doi: 10.1055/s-0038-1677042.
3. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol* 2018; 40 Suppl 1: 15-20. doi: 10.1111/ijlh.12830.
4. Levi M. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation in patients with solid and hematological cancers. *Thromb Res* 2018; 164 Suppl 1: S77-S81. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.016.
5. Cunningham G, Nelson DV. Síndromes de coagulación intravascular diseminada en obstetricia. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 999-1011. doi: 10.1097/AOG.0000000000001110.
6. Fondevila CG. Coagulación intravascular diseminada. *Rev Argent Hematol* 2018; 22: 37-43.
7. Álvarez-Hernández LF, Herrera-Almanza L. Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico. *Med Interna Mex* 2018; 34 (5): 735-745. doi: 10.24245/mim.v34i5.1937.
8. Del Carpio-Orantes L, García-Ortiz JJ. Coagulación intravascular diseminada. Serie de casos y revisión de la literatura. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52 (6): 680-683.
9. Mayne ES, Mayne ALH, Louw SJ. Pathogenic factors associated with development of disseminated intravascular coagulopathy (DIC) in a tertiary academic hospital in South Africa. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0195793. doi:10.1371/journal.pone.0195793.
10. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980; 43 (1): 28-33.
11. Martínez O, López de Goenaga MI. Evolución de la coagulación intravascular diseminada en relación con otras disfunciones orgánicas. *Acta Med Colomb* 1996; 21 (5): 262-269.
12. Hjorleifsson E, Sigurdsson MI, Gudmundsdottir BR, Sigurdsson GH, Onundarson PT. Prediction of survival in patients suspected of disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59 (7): 870-880. doi: 10.1111/aas.12537.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4714>

## Evaluación de la escala HAP (Padua modificada) vs escala de Padua y Caprini para la estimación de riesgo tromboembólico en pacientes hospitalizados en terapia intermedia de un hospital privado

### Assessment of HAP scale (Padua modified) vs Padual and Caprini scale for the estimation of thromboembolic risk in hospitalized patients in intermediate therapy of a private hospital.

Brenda Gómez-Gómez,<sup>1</sup> Enrique Díaz-Greene,<sup>2</sup> Federico L Rodríguez-Weber<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la capacidad de tres escalas para predecir fenómenos tromboembólicos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio dividido en dos fases, la primera de forma retrospectiva observacional, prolectiva y transversal que incluyó a los pacientes hospitalizados en un área de cuidados intermedios de enero a junio de 2014 a los que se les aplicaron las escalas de Padua y Caprini y se realizó una nueva escala (HAP modificada). Posteriormente una segunda fase, prospectiva, observacional, prolectiva y transversal, que incluyó a los pacientes hospitalizados en un área de cuidados intermedios de abril a junio de 2015 a los que se les aplicaron las escalas de Padua y Caprini y nuevamente la escala propuesta (HAP; Padua modificada).

**RESULTADOS:** Se incluyeron 297 pacientes. En relación con la comparación de las tres escalas, se encontró un resultado favorable en cuanto a la aplicación de la escala de HAP, validando su uso en comparación con las escalas ya existentes para pacientes con hospitalización en un área crítica, con muy buen predictor de sensibilidad y moderada especificidad.

**CONCLUSIONES:** La especificidad y sensibilidad de nuestra escala modificada fueron superiores a las de Padua y similares a las de Caprini en cuanto a la aparición de la enfermedad y, por tanto, a la predicción de la misma, por lo que podemos recomendar su uso en pacientes hospitalizados en un área crítica como la unidad de cuidados intermedios de un hospital.

**PALABRAS CLAVE:** Tromboembolia; hospital.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess the ability of three scales for predicting thromboembolic phenomena.

**MATERIALS AND METHODS:** A study was conducted divided in 2 phases, the first was retrospective, observational, prolective and cross sectional involving hospitalized patients in an intermediate care unit from January to June 2014, to which the Padua and Caprini scales were applied and a new scale (modified HAP) was made. Then a second phase was prospective observational, prolective and cross sectional involving hospitalized patients in an intermediate care unit from April to June 2015,

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

**Recibido:** 30 de agosto 2020

**Aceptado:** 21 de febrero 2021

#### Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

#### Este artículo debe citarse como:

Gómez-Gómez B, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber FL. Evaluación de la escala HAP (Padua modificada) vs escala de Padua y Caprini para la estimación de riesgo tromboembólico en pacientes hospitalizados en terapia intermedia de un hospital privado. Med Int Méx 2022; 38 (1): 12-21.



to which the Padua and Caprini scales were applied and again the proposed scale (HAP; Modified Padua).

**RESULTS:** There were included 297 patients. In relation to 3 scores comparison, we found a favorable outcome in terms of the application of the modified HAP score, validating its use in comparison with the existing scores for inpatients in an intermediate care unit, with a very good predictor of sensitivity and moderate specificity.

**CONCLUSIONS:** The specificity and sensitivity of our modified scale were higher than those of Padua and similar to those of Caprini in terms of the appearance of the disease and, therefore, its prediction, so we can recommend its use in hospitalized patients in a critical area such as the intermediate care unit of a hospital.

**KEYWORDS:** Thromboembolism; Hospital.

## ANTECEDENTES

La enfermedad tromboembólica venosa es la primera causa de muerte en pacientes hospitalizados. Los avances en los últimos 30 años en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, la colocan en la posición de ser la causa de muerte hospitalaria más prevenible.<sup>1-6</sup>

Aunque el tromboembolismo venoso también afecta a individuos ambulatorios y en apariencia sanos, lo usual es que ocurra con una complicación grave en enfermos y hospitalizados, la tromboembolia pulmonar representa una de las principales causas de muerte hospitalaria de alto riesgo por algún padecimiento médico o quirúrgico y en un gran número de casos la muerte ocurre de manera súbita o después de las primeras dos horas después del inicio del evento agudo, incluso antes del diagnóstico o de que se inicie su tratamiento.<sup>2,3,4</sup>

Existe gran preocupación respecto a la hemorragia como la complicación principal de la profilaxis antitrombótica; sin embargo, existe abundante información derivada de metanálisis

y estudios clínicos ciegos, con distribución al azar y controlados con placebo, que demuestran nulo o mínimo incremento en la frecuencia de hemorragia en relación con la importancia clínica cuando se administran dosis profilácticas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular e incluso en los últimos años con anticoagulantes directos. También resulta evidente que la indicación apropiada de la profilaxis antitrombótica tiene una relación riesgo-beneficio positiva y es costo-efectiva.<sup>7-13</sup>

Entre todos los casos de enfermedad tromboembólica venosa, alrededor de dos terceras partes muestran solo trombosis venosa profunda, mientras que el otro tercio también manifiesta tromboembolia pulmonar. La incidencia anual de enfermedad tromboembólica diagnosticada y confirmada en la población general es de alrededor de 1 a 2 por cada 1000 personas, mientras que la de tromboembolia pulmonar se aproxima a 1 por cada 1000 personas.<sup>1,2,3,5</sup>

Se calcula que cerca del 10% de las muertes hospitalarias son consecuencia directa de eventos tromboembólicos pulmonares, además, los pacientes hospitalizados por razones diferentes

a enfermedad tromboembólica venosa, por lo general tienen al menos un factor de riesgo de tromboembolia pulmonar-trombosis venosa profunda.<sup>1,2,3</sup> En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos existe el 60% de riesgo de tromboembolia pulmonar en caso de no recibir trombopprofilaxis; sin embargo no existen muchos estudios que analicen únicamente el riesgo en pacientes hospitalizados no quirúrgicos y que indiquen su profilaxis.<sup>1-6</sup> **Cuadro 1**

La alta prevalencia, naturaleza silenciosa y potencial mortalidad de la enfermedad tromboembólica venosa destacan la importancia de reconocer los factores de riesgo e iniciar las medidas preventivas apropiadas, ya que la identificación temprana de los pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda y sus complicaciones reducen de manera significativa la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.<sup>1-7</sup> Como se señala en el **Cuadro 2** los principales factores de riesgo incluyen edad mayor a 40 años, inmovilización o condiciones que resultan en estasis venosa, daño en la pared vascular,

alteraciones de los factores de la coagulación y el antecedente de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Los factores de riesgo son acumulativos. Aunque puede identificarse a los pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, no es posible predecir cuáles individuos padecerán enfermedad trombótica, ya que incluso los pacientes que se consideran en riesgo bajo pueden tener un evento trombótico súbito.<sup>4,9,10,11</sup> **Cuadro 2**

Existen dos enfoques generales en la toma de decisiones para hacer trombopprofilaxis. El primero considera el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en cada paciente, con base en la predisposición individual y en los factores de riesgo asociados; sin embargo, este enfoque no tiene una validación adecuada y resulta laborioso sin el apoyo de escalas y programas, por lo que es poco práctico y su uso rutinario no es frecuente.<sup>1-8</sup> El segundo enfoque propuesto por el Colegio Americano de Médicos de Tórax<sup>4,9,10,11</sup> solo incluye a los pacientes que serán sometidos a un tratamiento quirúrgico, por tanto, no se

**Cuadro 1.** Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados

Condición clínica	Porcentaje de trombosis venosa profunda <sup>a</sup>
Padecimientos no quirúrgicos	10-20
Cirugía general	15-40
Cirugía ginecológica	15-40
Cirugía urológica	15-40
Neurocirugía	15-40
Enfermedad vascular cerebral	20-50
Cirugía de rodilla o de cadera	40-60
Trauma múltiple	40-80
Trauma de médula espinal	60-80
Pacientes en estado crítico	10-80

<sup>a</sup> Cifras con base en pruebas diagnósticas objetivas en pacientes que no recibieron trombopprofilaxis antitrombótica. Modificado de la referencia 4.

**Cuadro 2.** Factores de riesgo de tromboembolismo venoso

- Catéteres venosos centrales
- Cirugía
- Anticonceptivos orales con estrógenos o terapia de reemplazo hormonal
- Edad avanzada (mayores de 40 años)
- Embarazo y posparto
- Enfermedad aguda no quirúrgica
- Enfermedad inflamatoria del intestino
- Enfermedad maligna y/o tratamiento antineoplásico (hormonal, quimioterapia, radioterapia)
- Insuficiencia cardíaca o respiratoria
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Inmovilidad, paresia
- Moduladores selectivos de receptores de estrógenos
- Obesidad
- Síndrome nefrótico
- Síndromes mieloproliferativos
- Tabaquismo
- Trauma múltiple o de extremidades inferiores
- Tromboembolismo previo
- Trombofilia hereditaria o adquirida
- Venas varicosas

Modificado de la referencia 4.



ajusta adecuadamente a la estimación del riesgo en pacientes hospitalizados no quirúrgicos.<sup>1-8</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio en el que se tomaron en cuenta pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intermedios (UTIM) del Hospital Ángeles Pedregal que cumplieran con criterios de inclusión y no tenían los criterios de exclusión: pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intermedios, mayores de 18 años, que no hubieran sido sometidos a cirugía. Se recopilaron datos en los que se incluía sexo, edad, fecha, tipo de anticoagulación y dosis, diagnóstico principal y factores de riesgo. Fue aprobado por la junta de revisión y el comité de ética del Hospital Ángeles Pedregal, de acuerdo con la declaración de Helsinki, debido a que fue un estudio observacional no fue necesario el consentimiento informado para intervención terapéutica, para el seguimiento se hizo uso del consentimiento informado y la política de privacidad de la información firmada por todos los pacientes al momento del ingreso hospitalario.

El estudio se dividió en dos fases, debido a que la primera fase arrojó resultados positivos con el análisis retrospectivo, se decidió correr una segunda fase prospectiva para confirmar los resultados aplicando el mismo proceso de análisis.

En la primera fase se incluyeron 137 pacientes de enero a abril de 2014 a los que se les aplicaron las escalas de Padua<sup>14</sup> y Caprini<sup>15</sup> y se realizó una nueva escala (HAP modificada), se calcularon los riesgos que cada paciente tenía para cada una de las escalas y se calcularon los riesgos según las características clínicas, dentro de la nueva escala propuesta se agregó a las variables establecidas la existencia de tabaquismo (de acuerdo con el índice tabáquico) y de dislipidemia, se realizó un control a los tres meses para evaluar la aparición o no de tromboembolia pulmonar; este último se

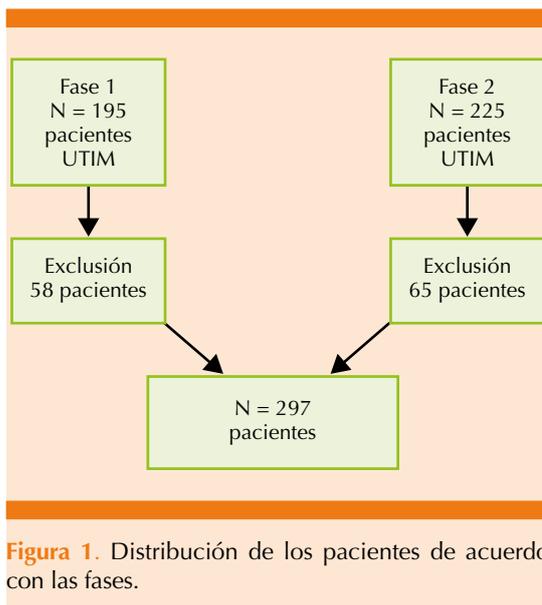
hizo vía telefónica y se compararon los resultados de acuerdo con las tres escalas mencionadas para valorar su significación, valor predictivo y de riesgo. El diseño del estudio en esta fase fue retrospectivo, observacional y transversal.

En la segunda fase se incluyeron 160 pacientes de abril a junio de 2015 a los que se les aplicaron las escalas de Padua<sup>14</sup> y Caprini<sup>15</sup> y nuevamente la escala propuesta (HAP; PADUA modificada), se calcularon los riesgos que cada paciente tenía para cada una de las escalas, así como los riesgos según las características clínicas, se realizó un control a los tres meses para evaluar la aparición o no de tromboembolia pulmonar, este último vía telefónica y se compararon los resultados de acuerdo con las tres escalas mencionadas para valorar su significación, valor predictivo y de riesgo. El diseño del estudio en esta fase fue prospectivo, observacional y transversal.

### Análisis estadístico

Se realizó usando el programa IBM SPSS 2016, así como el paquete estadístico de STATA versión 11 (StataCorp). La prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher se usaron para examinar asociaciones entre factores de riesgo individuales y los eventos de trombosis venosa profunda. Se hizo análisis de regresión univariada examinando las probabilidades de trombosis venosa profunda. Se utilizó estadística descriptiva que examinó los diferentes tipos de variables. **Figura 1 y Cuadros 3 a 5**

En la escala de HAP se tomó en cuenta el tabaquismo como factor de riesgo; se asignaron 2 puntos con más de 10 paquetes/año de índice tabáquico y un punto con más de 5 paquetes/año de índice tabáquico; la asignación del puntaje fue aleatoria. El índice tabáquico es la estimación acumulativa de consumo de tabaco, que se calcula de acuerdo con el número de años



**Figura 1.** Distribución de los pacientes de acuerdo con las fases.

expuestos al cigarro por el número de cigarros consumidos diario, entre el número de cigarros en un paquete.<sup>16</sup> Igualmente, agregamos un punto al antecedente de dislipidemia, ya sea por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o cualquiera de sus variantes.

La decisión de sumar las variantes de tabaquismo y dislipidemia fue con base en múltiples estudios que han demostrado que son factores importantes de riesgo de tromboembolismo, pero que no se han incluido en la mayor parte de las escalas, y debido a la prevalencia observada de tales condiciones en nuestra población, consideramos que el efecto de tomarlas en cuenta repercutiría positivamente en la predicción de riesgo acumulado.<sup>1,2,3,16-20</sup> **Cuadro 6**

**Cuadro 3.** Características demográficas de los pacientes incluidos en las dos fases del estudio (continúa en la siguiente página)

Características	Fase 1 (n = 137)	Fase 2 (n = 160)
<b>Edad (años)</b>		
Hombres, mediana (RIQ)	59 ± 18.64 (18-96)	61 ± 19.3 (19-87)
Mujeres, mediana (RIQ)	58 ± 22.02 (18-95)	55 ± 17.59 (18-99)
<b>Sexo</b>		
Hombres, N (%)	70 (51.1)	85 (53.12)
Mujeres, N (%)	67 (48.9)	75 (46.87)
Peso, mediana (kg)	74.45 ± 16.77 (35-140)	82.3 ± 18.05 (55-130)
Talla, mediana (metros)	1.66 (1.5-1.9)	1.69 (1.57-1.95)
IMC, mediana (RIQ)	27.03 (15.5- 48.44)	28.1 (17-38.7)
<b>Tabaquismo</b>		
Positivo (%)	50 (37.2)	66 (41.25)
Índice tabáquico (RIQ)	22.56 (1-150)	18.5 (1-135)
<b>Alcoholismo</b>		
Positivo (%)	37 (27)	62 (28.75)
<b>Administración de anticoagulantes</b>		
Negativo (%)	114 (83.2)	145 (90.6)
Enoxaparina	7 (5.1)	6 (3.75)
Dabigatrán	3 (2.2)	2 (1.25)
Acenocumarina	10 (7.3)	7 (4.3)
Rivaroxabán	1 (0.7)	1 (0.62)
Warfarina	2 (1.5)	1 (0.62)
<b>Administración de antiagregantes</b>		
Negativo (%)	102 (74.5)	114 (71)

**Cuadro 3.** Características demográficas de los pacientes incluidos en las dos fases del estudio (continuación)

Características	Fase 1 (n = 137)	Fase 2 (n = 160)
Aspirina	21 (15.3)	30 (18.75)
Clopidrogel	4 (2.9)	6 (3.75)
Combined	10 (7.3)	10 (6.25)
<b>Neoplasia maligna</b>		
Positivo (%)	13 (9.5)	18 (11.25)
<b>Trombosis venosa profunda previa</b>		
Positivo (%)	12 (8.8)	11 (6.8)
<b>Trombofilia</b>		
Positivo (%)	2 (1.5%)	3 (1.8)
<b>Enfermedad vascular cerebral o infarto agudo de miocardio previo</b>		
Positivo (%)	27 (19.7)	34 (21.25)

IRQ: rango intercuartílico.

**Cuadro 4.** Escala de riesgo Caprini (no hay factores incluidos en el grupo de 4 puntos)<sup>15</sup>

Un punto	Dos puntos	Tres puntos	Cinco puntos
Edad: 41-60 años	Edad: 60-74 años	Edad mayor de 75 años	Fractura de cadera o miembro pélvico
Cirugía menor	Cirugía mayor (45 min)	Antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar	Reemplazo de cadera o rodilla
Cirugía mayor último mes	Malignidad presente o previa	Antecedente familiar de trombosis	Evento cerebral vascular
Venas varicosas	Cirugía artroscópica	Factor V de Leiden	Mieloma múltiple
Enfermedad inflamatoria intestinal	Cirugía laparoscópica (45 min)	Presencia de protombina 20210A	Lesión de la médula espinal (parálisis)
Edema de piernas		Homocisteína elevada	
IMC mayor 25	Yeso inmovilizador último mes	Anticoagulante lúpico	Solo para mujeres un punto
Infarto agudo de miocardio	Acceso venoso central	Anticuerpos anticardiolipinas	Anticonceptivos o terapia hormonal de reemplazo
Insuficiencia cardíaca congestiva		Trombocitopenia inducida por heparina	Embarazo o parto último mes
Sepsis último mes		Otra trombofilia congénita	Abortos espontáneos recurrentes
Edema pulmonar			
Reposo actual en cama	Confinamiento en cama (72 horas)		

Se considera alto riesgo de enfermedad tromboembólica cuando el puntaje es igual o mayor a 4 (39.7% de los pacientes) y riesgo bajo cuando es menor a 4 puntos (60.3% de los pacientes). Después de 90 días de seguimiento la trombosis venosa profunda ocurrió en el 11% de los pacientes en riesgo alto y en el 0.3% de los pacientes con riesgo bajo. Se ha demostrado que la escala es un buen predictor de riesgo en pacientes hospitalizados en áreas no críticas.<sup>14</sup>

Cuestionario de puntuación de Caprini tomado de la referencia 15.

La escala de Caprini identifica de manera estandarizada los cortes para los cuales el riesgo es alto o bajo de trombosis, dirigida especialmente a pacientes hospitalizados en relación con una causa quirúrgica.

**Cuadro 5.** Escala de Padua

Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer activo	3
Trombosis venosa profunda	3
Movilidad reducida	3
Trombofilia	3
Trauma o cirugía reciente (menos de un mes)	2
Edad avanzada (mayor de 60 años)	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Antecedente de infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular cerebral	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	1
Tratamiento hormonal	1

Se considera riesgo alto de enfermedad tromboembólica cuando el puntaje es igual o mayor de 4 (39.7% de los pacientes) y riesgo bajo cuando es menor a 4 puntos (60.3% de los pacientes). Después de 90 días de seguimiento la trombosis venosa profunda ocurrió en el 11% de los pacientes en riesgo alto y en el 0.3% de los pacientes con riesgo bajo. Se ha demostrado que la escala es un buen predictor de riesgo en pacientes hospitalizados en áreas no críticas.

## RESULTADOS

De acuerdo con las dos fases del estudio, en donde se encontraron resultados similares que están reflejados en los **Cuadros 6 y 7**, encontramos que la escala HAP modificada es altamente sensible y específica para determinar el riesgo de eventos tromboembólicos. En relación con la comparación de las tres escalas se encontró un resultado favorable en cuanto a la aplicación de la escala de HAP, validando su uso en comparación con las escalas ya existentes para pacientes con hospitalización en un área crítica, con muy buen predictor de sensibilidad y con buena especificidad. **Cuadros 7 al 11**

Es importante señalar que gracias a la adición de tabaquismo y dislipidemia como variables y factores a considerar en la escala propuesta

**Cuadro 6.** Escala de HAP modificada

Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer activo	3
Trombosis venosa profunda	3
Movilidad reducida	3
Trombofilia	3
Trauma o cirugía reciente (menos de un mes)	2
Tabaquismo con índice tabáquico mayor a 10	2
Tabaquismo con índice tabáquico de 5 a 10	1
Edad avanzada (mayor de 60 años)	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Antecedente de infarto agudo de miocardio o evento vascular cerebral	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Índice de masa corporal > 30 kg/m <sup>2</sup>	1
Tratamiento hormonal	1
Dislipidemia	1

En la escala de HAP modificada se tomó en cuenta tabaquismo como factor de riesgo, se asignaron dos puntos con más de 10 paquetes/año de índice tabáquico y un punto con más de 5 paquetes/año de índice tabáquico; la asignación del puntaje fue aleatoria. El índice tabáquico es la estimación acumulativa de consumo de tabaco, que se calcula de acuerdo con el número de años expuestos al cigarro por el número de cigarros consumidos diario, entre el número de cigarros en un paquete (20). Igualmente agregamos un punto al antecedente de dislipidemia, ya sea por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o cualquiera de sus variantes.

(HAP) hubo una modificación en cuanto al porcentaje de estimación de riesgo respecto a la escala PADUA, previamente realizada, que fueron comparables con la escala de Caprini, la cual se ha validado ampliamente y que nuestra escala puede ser válida para pacientes no quirúrgicos. **Cuadro 12**

## DISCUSIÓN

Es fundamental la identificación y adecuada estratificación de los pacientes con factores de

**Cuadro 7.** Resultados de la comparación de las escalas en la fase 1

Escala evaluada	Pacientes evaluados	Alto riesgo según la escala (%)	Aparición de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar a los 90 días (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Padua	137	52.6	10.21	81	72
Caprini	137	62.8	10.21	100	84.5
HAP	137	61.8	10.21	100	83.5

**Cuadro 8.** Puntuación de los diferentes pacientes de acuerdo con las escalas aplicadas en la fase 1

Escala	Sexo	Núm.	Media	Desviación estándar	Media error estándar
Padua	Hombre	70	4.24	2.961	0.354
	Mujer	67	3.61	3.181	0.389
HAP	Hombre	70	5.31	3.268	0.391
	Mujer	67	4.42	3.425	0.418
Caprini	Hombre	70	3.53	1.878	0.225
	Mujer	67	3.12	1.780	0.217

**Cuadro 9.** Resultados de la comparación de las escalas en la fase 2

Escala evaluada	Pacientes evaluados	Alto riesgo según la escala (%)	Aparición de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar a los 90 días (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Padua	160	61.1	12.5	86	67
Caprini	160	72.7	12.5	100	82.5
HAP	160	70.8	12.5	99	79.5

**Cuadro 10.** Puntuación de los diferentes pacientes de acuerdo con las escalas aplicadas en la fase 2

Escala	Sexo	Núm.	Media	Desviación estándar	Media error estándar
Padua	Hombre	85	5.1	3.179	0.369
	Mujer	75	4.32	3.345	0.372
HAP	Hombre	85	5.7	3.782	0.413
	Mujer	75	4.9	3.532	0.396
CAPRINI	Hombre	85	3.21	1.975	0.267
	Mujer	75	3.75	1.916	0.762

**Cuadro 11.** Porcentaje de pacientes que manifestaron trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar en relación con el riesgo atribuido por cada escala en ambas fases

	Padua	Caprini	HAP
Porcentaje de riesgo	9.7	10.5	10.7
Porcentaje de diagnóstico de trombosis venosa profunda-tromboembolia pulmonar	77.8	100	100
Porcentaje total	5.1	6.6	6.6

**Cuadro 12.** Valor estimado en relación con el intervalo de confianza de las fases 1 y 2

	Valor estimado	Intervalo de confianza 95%
Sensibilidad	0.97	0.97 : 1.00
Especificidad	0.81	0.79 : 0.91

riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y debe implicar de manera estrecha a la mayor parte de las especialidades médico-quirúrgicas.<sup>21-27</sup> Los estudios clínicos demuestran que la profilaxis antitrombótica se subutiliza o no se aplica de manera adecuada,<sup>25-32</sup> recomendamos ampliamente hacer una detección sistemática adecuada para todos los pacientes no quirúrgicos hospitalizados para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas de acuerdo con la escala propuesta.

## CONCLUSIONES

La especificidad y sensibilidad de nuestra escala modificada fue superior a la de Padua y similar a la de Caprini en cuanto a la aparición de la enfermedad y, por tanto, a la predicción de la misma, por lo que podemos recomendar su uso en pacientes hospitalizados en un área crítica como la unidad de cuidados intermedios de un hospital.

## REFERENCIAS

1. Pendleton R, Wheeler M, Rodgers G. Venous thromboembolism prevention in the acutely ill medical patient: a review of the literature and focus on special patient populations. *Am J Hematol* 2005; 79: 229-237. doi: 10.1002/ajh.20360.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard, Anderson F, Emami S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x.
3. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs. fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1077. doi: 10.1001/archinte.164.10.1077.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen M, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.338S.
5. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 2004; 110: IV-13-IV-19. doi: 10.1161/01.CIR.0000150640.98772.af.
6. Yu H, Dylan M, Lin J, Dubois R. Hospital's compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64: 69-76. doi: 10.2146/ajhp060115.
7. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12 (4): 389-96. doi: 10.1177/1076029606293692.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell C. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.
10. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic sur-



- gery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e278S-325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.
11. Hirsh J, Raschke R. Low-molecular-weight heparin: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S. doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.188S.
  12. Avorn J, Winkelmayer WC. Comparing the costs, risks and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (Suppl IV): IV 25-IV32. doi: 10.1161/01.CIR.0000150642.10916.ea.
  13. Torres-Salgado N, Torres-Salgado A. Factores de riesgo para trombosis en pacientes hospitalizados. ¿Qué pacientes deben manejarse con profilaxis anticoagulante? *Rev Mex Angiol* 2012; 40 (1): 14-25.
  14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemos* 2010; 8 (11): 2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
  15. Obi A, Pannucci C, Nackashi A, Abdullah N, et al. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg* 2015; 150 (10): 941-948. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1841.
  16. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139 (1): 69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081.
  17. Tooyer R, Middleton P, Pham C, Fritridge R, Rowe S, et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005; 241: 397-415. doi: 10.1097/01.sla.0000154120.96169.99.
  18. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36 (6): 417-22. doi: 10.1016/s0033-0620(94)80050-2.
  19. Rocha AT, Paiva EF, Bernardo WM. Atualização em tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - Parte I. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (3): 249-50. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000400008>.
  20. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, Goodman LR, Quicquel RR, Lipchik RJ, et al. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma* 2004; 56 (4): 727-31. doi: 10.1097/01.ta.0000119687.23542.ec.
  21. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208 (2): 227-40. doi: 10.1097/0000658-198808000-00016.
  22. Wheeler AP, Jaquiss RD, Newman JH. Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148 (6): 1321-5.
  23. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116 (4): 279-84. doi: 10.7326/0003-4819-116-4-279.
  24. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin versus fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164 (10): 1077-83. doi: 10.1001/archinte.164.10.1077.
  25. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296 (8): 935-42. doi: 10.1001/jama.296.8.935.
  26. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146 (4): 278-88. doi: 10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007.
  27. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (3): 405-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02847.x.
  28. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8 (3): CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.
  29. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996; 76 (4): 529-34.
  30. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145 (4): 614-21. doi: 10.1067/mhj.2003.189.
  31. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S-226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.
  32. Wilke T, Müller S. Nonadherence in outpatient thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10 (6): 691-700. doi: 10.1586/erp.10.77.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4722>

## Asociación entre la endotelina 1 y la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica

### Association of endothelin 1 with pulse wave velocity in women with systemic sclerosis.

Antonio Álvarez-Cienfuegos,<sup>1</sup> Lucía Cantero-Nieto,<sup>2</sup> José Alberto García-Gómez,<sup>3</sup> Javier Martín,<sup>4</sup> Norberto Ortego-Centeno<sup>5,6,7</sup>

#### Resumen

**OBJETIVOS:** Evaluar las concentraciones séricas de endotelina 1 (ET-1) en mujeres con esclerosis sistémica en comparación con controles sanos y examinar posibles asociaciones entre ET-1 y marcadores de rigidez arterial.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal realizado en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España, de noviembre de 2017 a mayo de 2019. Se incluyeron mujeres con esclerosis sistémica y controles sanos emparejados por edad y sexo. La velocidad de onda de pulso se midió de manera no invasiva a lo largo del segmento arterial carótido-femoral. La ET-1 se determinó mediante la técnica de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA).

**RESULTADOS:** Se incluyeron en el estudio 62 mujeres con esclerosis sistémica y 62 controles sanas. Hubo una diferencia significativa en las concentraciones séricas de ET-1 entre las pacientes con esclerosis sistémica y las controles sanas ( $p = 0.001$ ). Las concentraciones séricas de ET-1 se asociaron positivamente con la velocidad de onda de pulso ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ), en el grupo de pacientes.

**CONCLUSIONES:** Las concentraciones séricas de ET-1 se asocian con la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica. Por tanto, los medicamentos que bloquean la ET-1 podrían ser efectivos para reducir la rigidez de las grandes arterias en mujeres con esclerosis sistémica y, por ende, el riesgo cardiovascular.

**PALABRAS CLAVE:** Endotelina 1; esclerosis sistémica; velocidad de onda de pulso; rigidez arterial.

#### Abstract

**OBJECTIVES:** To evaluate endothelin 1 (ET-1) serum levels in women with systemic sclerosis compared with healthy controls and to examine possible associations between ET-1 and markers of arterial stiffness.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional study was performed in San Cecilio Hospital, Granada, Spain, from November 2017 to May 2019. Women with systemic sclerosis and age and sex matched healthy controls were enrolled in this study. Pulse wave velocity was measured non-invasively along the carotid-femoral arterial segment. Serum ET-1 was analysed using indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**RESULTS:** Sixty-two women with systemic sclerosis and 62 healthy controls were included. There was a significant difference in ET-1 serum levels between systemic sclerosis women patients and healthy controls ( $p = 0.001$ ). Serum levels of ET-1 were positively associated with pulse wave velocity ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ), within the study group.

**CONCLUSIONS:** ET-1 serum levels are associated with pulse wave velocity in women with systemic sclerosis. Therefore, drugs that block ET-1 may be effective in reducing large artery stiffness in women with systemic sclerosis, and thus cardiovascular risk.

**KEYWORDS:** Endothelin 1; Systemic sclerosis; Pulse wave velocity; Arterial stiffness.

<sup>1</sup> Sección de Reumatología, Hospital Vega-Baja, Alicante, España.

<sup>2</sup> Servicio de Emergencias, Hospital Santa Ana, Granada, España.

<sup>3</sup> Sección de enfermedades infecciosas, Hospital General de Elche, Alicante, España.

<sup>4</sup> Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, España.

<sup>5</sup> Sección de enfermedades autoinmunes sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

<sup>6</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

<sup>7</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS, Granada, España.

**Recibido:** 3 de septiembre 2020

**Aceptado:** 1 de marzo 2021

#### Correspondencia

Antonio Álvarez Cienfuegos  
antonioalvarezdc@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Álvarez-Cienfuegos A, Cantero-Nieto L, García-Gómez JA, Martín J, Ortego-Centeno N. Asociación entre la endotelina 1 y la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica. Med Int Méx 2022; 38 (1): 22-29.



## ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria de causa desconocida, caracterizada por fibrosis de la piel, las paredes vasculares y algunos órganos internos, como el tubo digestivo, el pulmón, el corazón o el riñón.<sup>1</sup> La aparición de disfunción endotelial junto con fibrosis indica que los factores derivados de las células endoteliales, como la endotelina-1 (ET-1), pueden tener un papel importante en la patogénesis de la esclerosis sistémica.<sup>2</sup> La ET-1 es un vasoconstrictor endógeno, producido por las células endoteliales vasculares, que interviene en la proliferación, fibrosis e inflamación de las células vasculares.<sup>3</sup> También se ha descrito que la ET-1 puede favorecer la diferenciación de las células vasculares del músculo liso, los pericitos microvasculares y los fibroblastos hacia células profibrogénicas.<sup>4</sup> Se han encontrado concentraciones altas de ET-1 en las células endoteliales y en los fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica, que se correlacionaron con la existencia de úlceras digitales y con la gravedad del fenotipo fibrótico.<sup>5</sup> Además, se encontró que las concentraciones plasmáticas de ET-1 estaban elevadas en pacientes con esclerosis sistémica y esto se correlacionó con la gravedad de la enfermedad, así como con el número de úlceras digitales.<sup>6-10</sup> La ET-1 también se asoció positivamente con la rigidez de las grandes arterias en pacientes con enfermedad coronaria.<sup>11,12</sup> La sobreexpresión de la ET-1 conlleva la activación de las células inflamatorias y conduce a la inhibición de la enzima, óxido nítrico sintetasa, asociada con la rigidez arterial.<sup>13-17</sup> La rigidez arterial puede reflejar la elasticidad arterial y la carga de la arteriosclerosis.<sup>18</sup> La velocidad de onda de pulso se considera la medida patrón de referencia de la rigidez de las grandes arterias y es uno de los marcadores de daño orgánico mediado por la hipertensión y debe evaluarse entre los pacientes con hipertensión de acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión y la

Sociedad Europea de Cardiología.<sup>19</sup> Metanálisis anteriores han revelado que la velocidad de onda de pulso es un predictor independiente de la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), eventos cardiovasculares adversos y mortalidad de origen cardiovascular.<sup>20,21,22</sup> En la actualidad, la velocidad de onda de pulso es ampliamente utilizada, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos, debido a su factibilidad y significación clínica.

El objetivo de este estudio fue analizar las concentraciones de ET-1 en una cohorte de mujeres con esclerosis sistémica e investigar posibles asociaciones entre las concentraciones séricas de ET-1 con marcadores de rigidez arterial.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal realizado en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España, entre noviembre de 2017 y mayo de 2019. Se incluyeron mujeres con esclerosis sistémica mediante muestreo aleatorio simple y mujeres sanas como controles. Todas las pacientes incluidas en este estudio tenían concentraciones normales de creatinina sérica y cumplían con los criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR) 2013 para esclerosis sistémica.<sup>23</sup> Se excluyeron las pacientes con antecedentes de ECV (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica).

En la visita clínica, los participantes en el estudio completaron cuestionarios sobre las características de su estilo de vida, historial médico y la medicación actual. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, España, y se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki.

### Valoración cardiovascular

Las fumadoras actuales se definieron como las mujeres que informaron haber fumado uno o más cigarrillos por día regularmente durante el año anterior al examen. Se midió el perímetro abdominal, el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula: peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>). Se obtuvieron dos registros de la presión arterial del brazo derecho, con las pacientes sentadas, las mediciones se tomaron en intervalos de 5 minutos, calculándose los valores medios. La existencia de hipertensión se definió como la media de la presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o la administración actual de medicamentos antihipertensivos. La diabetes mellitus tipo 2 se definió por la administración de insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales, o una concentración de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL. La función renal se evaluó utilizando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), calculada por la ecuación del estudio CKD-EP.<sup>24</sup>

En nuestro estudio, evaluamos la rigidez arterial determinando la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (CFVOP), como se describe a continuación: para la medición deben colocarse, con el paciente en decúbito supino, dos tonómetros que registran el paso de la onda de pulso a nivel de la arteria femoral común y de la arteria carótida homolateral. Una vez obtenida la distancia entre ambos puntos, el dispositivo calcula el tiempo en milisegundos que separan los dos pies de onda (carotídea y femoral) e informa la velocidad de onda de pulso por aplicación de fórmulas específicas.<sup>25</sup> Valores más altos de CFVOP indican mayor grado de rigidez arterial.

### Mediciones de laboratorio

En todos los casos, se tomó una muestra de sangre en ayunas por la mañana y se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta que se realizaron los análisis. Se

determinaron las concentraciones de creatinina, proteína C-reactiva (PCR), péptido natriurético cerebral (BNP) y ET-1. La creatinina se determinó por el método de Jaffe (Siemens Healthcare Diagnostic Inc. NY, Estados Unidos). La PCR se midió por inmunoensayo turbidimétrico (Siemens Healthcare Diagnostic Inc. NY, Estados Unidos). El BNP se cuantificó en plasma heparinizado usando un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Biomérieux, Francia). Las concentraciones de ET-1 se midieron mediante ELISA de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Elabscience, Estados Unidos). Los anticuerpos antinucleares se midieron mediante Kits de ELISA (Generic Assay Dahlewitz, Alemania). La glucosa plasmática se midió en ayunas mediante el kit (Siemens Healthcare Diagnostic Inc. NY, Estados Unidos). Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos se determinaron mediante técnicas enzimáticas. La lipoproteína de alta densidad (HDL) se determinó después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) con sulfato de magnesio y sulfato de dextrano. La lipoproteína de baja densidad (LDL) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. Todos los demás parámetros bioquímicos séricos de rutina se midieron en el departamento de bioquímica del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 21 (Chicago, IL, Estados Unidos), utilizando las pruebas de t de Student, U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ , según corresponda. Para determinar la asociación entre los parámetros bioquímicos se utilizaron las pruebas de correlación de Spearman y de Pearson. Los valores de p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Los datos cuantitativos se mostraron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y mediana (Q1-Q3), según corresponda. Para probar si podemos admitir que



la distribución es normal, usamos la prueba de Shapiro-Wilk. La regresión lineal se utilizó para examinar la asociación de las concentraciones séricas de ET-1 con la velocidad de onda de pulso.

La edad media (DE) de las 62 mujeres sanas incluidas en el estudio como controles fue de  $52 \pm 9$  años. La mayoría de ellas eran de raza caucásica (61/62).

## RESULTADOS

### Características de los sujetos a estudio

Se incluyeron 62 mujeres con esclerosis sistémica y 62 controles sanos. Sus características principales se muestran en el **Cuadro 1**. La edad media (DE) de las pacientes fue de  $53 \pm 10$  años. La mayoría eran de raza caucásica (56/62). La duración media de la enfermedad fue de  $8.8 \pm 6.9$  años. Cuarenta y cuatro de 62 pacientes tenían una forma limitada de la enfermedad y 18 una forma difusa. Doce pacientes tenían calcinosis y las 62 tenían fenómeno de Raynaud. Nueve pacientes estaban en tratamiento con bosentán (antagonista del receptor de la endotelina).

### Resultados de laboratorio

Las pruebas de laboratorio de las pacientes y controles sanas incluidas en el estudio se muestran en el **Cuadro 2**. Como era de esperar, los reactantes de fase aguda encontrados en el momento del estudio fueron más altos en las mujeres con esclerosis sistémica que en las controles. En este sentido, la PCR media en los pacientes con esclerosis sistémica fue de  $0.4 \pm 0.4$  mg/dL vs  $0.2 \pm 0.1$  mg/dL en las controles ( $p = 0.007$ ). Asimismo, la VSG media en el grupo de pacientes con esclerosis sistémica fue de  $21.1 \pm 16$  mm/1<sup>a</sup> hora vs  $11.3 \pm 10.2$  mm/1<sup>a</sup> hora en las controles ( $p = 0.001$ ). las concentraciones de BNP fueron mayores en las pacientes con esclerosis sistémica ( $41.2 \pm 27.5$  vs  $28.3 \pm 19.9$  pg/mL en las controles,  $p = 0.003$ ).

**Cuadro 1.** Características de las mujeres con esclerosis sistémica y controles sanas

	Esclerosis sistémica, media $\pm$ DE	Controles sanas, media $\pm$ DE	Valor p
Edad, años	$53.2 \pm 10.1$	$52.7 \pm 9.7$	0.71
Altura, cm	$159.5 \pm 5.6$	$160.9 \pm 7.1$	0.23
Peso, kg	$66.8 \pm 12$	$67.2 \pm 12$	0.90
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$26.3 \pm 4.9$	$25.9 \pm 4.3$	0.90
Perímetro abdominal, cm	$83.5 \pm 11$	$83.1 \pm 13.4$	0.64
Velocidad de onda de pulso, m/s	$7.5 \pm 1.2$	$7.3 \pm 1.4$	0.53
Fumadoras, n (%)	11 (17.7)	15 (24.2)	0.04
Hipertensión, n (%)	8 (12.9)	11 (17.7)	0.87
Diabetes mellitus, n (%)	2 (3.2)	2 (3.2)	0.62
Dislipidemia, n (%)	21 (33.8)	14 (22.5)	0.17
Prednisona, mg/día	$6.5 \pm 3.5$	-	-
Bosentán, n (%)	9 (14.5)	-	-
Duración de la enfermedad, años	$8.8 \pm 6.9$	-	-
ESl, n (%)	28 (45)	-	-
ESd, n (%)	34 (55)	-	-

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; ESl: esclerosis sistémica limitada; ESd: esclerosis sistémica difusa.

**Cuadro 2.** ET-1 sérica y bioquímica de las pacientes y controles sanas

	Esclerosis sistémica, media ± DE	Controles sanas, media ± DE	Valor p
ET-1, pg/mL	28.4 ± 10.6	21.1 ± 11.7	0.001
Fósforo sérico, mg/dL	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.04
Calcio sérico, mg/dL	9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.4	0.05
Glucosa, mg/dL	88.4 ± 9.4	92.1 ± 13.0	0.07
Colesterol, mg/dL	199.8 ± 34.9	211.8 ± 37.3	0.06
LDL-C, mg/dL	122.1 ± 32.0	129.7 ± 30.7	0.17
HDL-C, mg/dL	57.8 ± 15.5	63.3 ± 13.1	0.03
Triglicéridos, mg/dL	105.2 ± 54.1	107.7 ± 53.9	0.79
Ácido úrico, mg/dL	4.6 ± 1.1	4.6 ± 1.3	0.91
BNP, pg/mL	41.2 ± 27.5	28.3 ± 19.9	0.003
Creatinina sérica, mg/dL	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.2	0.12
TFGe, mL/min	93 ± 17.2	97 ± 13.2	0.19
PCR, mg/dL	0.4 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.007
VSG, mm/h	21.1 ± 16	11.3 ± 10.2	0.001
ANAs, n (%)	53 (85.4)	-	-
Anti-centrómero, n (%)	32 (51.6)	-	-
Anti-Scl70, n (%)	15 (24.1)	-	-

DE: desviación estándar; ET-1: endotelina-1; BNP: péptido natriurético cerebral; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; ANA: anticuerpos antinucleares.

Se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) en 53 de 62 pacientes, anticuerpos anti-centrómero en 32/62 pacientes y anticuerpos anti-Scl-70 en 15/62 pacientes.

Hubo diferencias significativas en las concentraciones de ET-1 entre las pacientes y las controles (28.4 ± 10.6 *versus* 21.1 ± 11.7 pg/mL; p = 0.001).

#### Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Como se muestra en el **Cuadro 1**, las pacientes tenían un IMC medio de 26.3 ± 4.9 kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal de 83.5 ± 11 cm y velocidad de onda de pulso de 7.5 ± 1.2 m/s; 11/62 eran fumadoras y 2/62 tenían diabetes mellitus.

Las controles sanas tenían un IMC medio de 25.9 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal de 83.1 ± 13.4 cm y velocidad de onda de pulso de 7.3 ± 1.4 m/s; 15/62 eran fumadoras y 2/62 controles tenían diabetes mellitus.

#### Asociación entre las concentraciones de ET-1 y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con esclerosis sistémica

En el **Cuadro 3** se muestran los coeficientes de correlación entre ET-1 y otros marcadores en pacientes con esclerosis sistémica. Las concentraciones séricas de ET-1 mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con la velocidad de onda de pulso (r = 0.26, p = 0.04). Sin embargo, no hubo correlación



**Cuadro 3.** Correlaciones entre ET-1 y los parámetros de estudio en pacientes con esclerosis sistémica

	Coefficiente de correlación	Valor p
Edad	-0.23	0.079
Altura	0.22	0.088
Peso	-0.01	0.927
Índice de masa corporal	-0.11	0.413
Perímetro abdominal	-0.18	0.175
Hipertensión	-0.18	0.177
Fumadora	0.01	0.983
Duración de la enfermedad	-0.20	0.138
Velocidad de onda de pulso	0.26	0.047
Prednisona	-0.03	0.690
Bosentán	-0.12	0.173
Proteína C reactiva	-0.01	0.969
Velocidad de sedimentación globular	-0.15	0.260
Creatinina sérica	0.11	0.426
Urea sérica	0.03	0.825
TFGe	-0.03	0.802
Colesterol	-0.09	0.497
LDL-C	-0.08	0.542
HDL-C	-0.09	0.502
Triglicéridos	-0.20	0.129
Ácido úrico	-0.09	0.481
BNP	0.05	0.724

ET-1: endotelina 1; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; BNP: péptido natriurético cerebral.

de las concentraciones de ET-1 con la edad, el IMC, el perímetro abdominal, la duración de la enfermedad o el consumo de tabaco.

En el modelo de regresión lineal, las concentraciones más altas de ET-1 se asociaron con mayor velocidad de onda de pulso [ $\beta = 0.03$ , IC95% (0.001, 0.060);  $p = 0.04$ ].

## DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad multisistémica mediada por el sistema inmunitario que produce fibrosis tisular.<sup>26</sup> De hecho, el equilibrio alterado de las actividades proangiogénicas y antiangiogénicas en la esclerosis sistémica provoca un crecimiento anormal de vasos nuevos (angiogénesis) o procesos de reparación defectuosos con la consiguiente isquemia y fibrosis tisular.<sup>27</sup> Las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos, producidos por las células endoteliales vasculares y tienen un papel clave en la vasoconstricción y la proliferación de las células del músculo liso.<sup>28,29</sup> La ET-1 es un potente vasoconstrictor endógeno, que media la proliferación de las células de la pared vascular, la fibrosis y la inflamación a través de dos tipos de receptores ET-1 (ET-A y ET-B). En nuestro estudio, hubo una diferencia significativa en las concentraciones séricas de ET-1 entre las pacientes con esclerosis sistémica y las controles sanas, que están en línea con varios estudios.<sup>30,31</sup>

Las complicaciones cardiovasculares en la esclerosis sistémica incluyen: enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y enfermedad miocárdica primaria.<sup>32</sup> La evaluación de la concentración de BNP se ha convertido en un indicador fuerte y bien reconocido del riesgo cardiovascular en la esclerosis sistémica.<sup>33</sup> En este sentido, hemos encontrado concentraciones más altas de BNP en pacientes del sexo femenino con esclerosis sistémica en comparación con controles sanos. Elshamy y su grupo<sup>34</sup> informaron un aumento significativo en los valores medios de las concentraciones séricas de la porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en pacientes con esclerosis sistémica en comparación con los controles.

La velocidad de onda de pulso es un índice bien validado de distensibilidad arterial, la rigidez de

las grandes arterias es un predictor poderoso e independiente del riesgo cardiovascular.<sup>35,36</sup> El tono del músculo liso influye en la rigidez de las arterias elásticas y musculares, y la eliminación del endotelio vascular modifica la mecánica de las grandes arterias *in vivo*, lo que sugiere un grado de regulación funcional de la rigidez de las grandes arterias por mediadores vasoactivos derivados del endotelio.<sup>37,38</sup> Curiosamente, observamos una correlación positiva significativa entre las concentraciones séricas de ET-1 y la velocidad de onda de pulso en nuestras pacientes con esclerosis sistémica, independientemente de la edad. McEniery y su grupo<sup>12</sup> demostraron que la infusión de ET-1 exógena aumenta la velocidad de onda de pulso en la arteria iliaca ovina y que la infusión de un antagonista del receptor de la ET-A atenúa significativamente este efecto. Juntos, estos datos sugieren que la ET-1 endógena, que actúa a través del receptor ET-A, regula la distensibilidad arterial *in vivo*. La ET-1 también se asoció positivamente con rigidez de grandes arterias en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.<sup>11</sup> La regulación positiva de ET-1 activa las células inflamatorias y conduce a la inhibición de la sintetasa de óxido nítrico asociada con la rigidez arterial.<sup>13-17</sup>

Hay varias limitaciones en nuestro estudio que deben considerarse. Primero, este estudio fue un análisis transversal que reflejó el estado de una población en un periodo particular. El diseño transversal de este estudio no permite hacer inferencias causales. Este estudio se centró solo en mujeres con esclerosis sistémica; por tanto, los hallazgos de este estudio no pueden generalizarse a los hombres con esclerosis sistémica.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que las concentraciones de ET-1 se asocian con la velocidad de onda de pulso en mujeres con esclerosis sistémica. Por tanto, los fármacos que bloquean la ET-1 podrían

ser eficaces para reducir la rigidez de las grandes arterias en mujeres con esclerosis sistémica y, por tanto, el riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15 (2): 202-205.
2. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001; 116 (3): 417-425. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01256.x.
3. Goldie RG, Knott PG, Carr MJ, Hay DW, Henry PJ. The endothelins in the pulmonary system. *Pulm Pharmacol* 1996; 9 (2): 69-93. doi: 10.1006/pulp.1996.0010.
4. Shiwen X, Leask A, Abraham DJ, Fonseca C. Endothelin receptor selectivity: evidence from in vitro and pre-clinical models of scleroderma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (Suppl 2): 19-26. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02117.x.
5. Morris E, Chrobak I, Bujor A, Hant F, Mummery C, Ten Dijke P, Trojanowska M. Endoglin promotes TGFbeta/Smad1 signaling in scleroderma fibroblasts. *J Cell Physiol* 2011; 226 (12): 3340-3348. doi: 10.1002/jcp.22690.
6. Yamane K, Kashiwagi H, Suzuki N, Miyauchi T, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T. Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (2): 243-244. doi: 10.1002/art.1780340220.
7. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (8): 978-983. doi: 10.1002/art.1780340807.
8. Cozzani E, Javor S, Laborai E, Drosera M, Parodi A. Endothelin-1 levels in scleroderma patients: a pilot study. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 125632. doi: 10.1155/2013/125632.
9. Kim HS, Park MK, Kim HY, Park SH. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (3): 247-254. doi: 10.1007/s10067-009-1288-7.
10. Sulli A, Soldano S, Pizzorni C, Montagna P, Secchi ME, Villaggio B, et al. Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36 (6): 1235-1239. doi: 10.3899/jrheum.081030.
11. Heintz B, Dörr R, Gillessen T, Walkenhorst F, Krebs W, Hanrath P, Sieberth HG. Do arterial endothelin 1 levels affect local arterial stiffness? *Am Heart J* 1993; 126 (4): 987-989. doi: 10.1016/0002-8703(93)90717-n.
12. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave



- velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (11): 1975-1981. doi: 10.1016/j.jacc.2003.06.016.
13. Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2007; 76 (1): 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004.
  14. Anderson TJ. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *Can J Cardiol* 2006; 22: 72B-80B. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70990-4.
  15. Browatzki M, Schmidt J, Kübler W, Kranzhöfer R. Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2000; 95 (2): 98-105. doi: 10.1007/s003950050170.
  16. Iwasa S, Fan J, Shimokama T, Nagata M, Watanabe T. Increased immunoreactivity of endothelin-1 and endothelin-B receptor in human atherosclerotic lesions. A possible role in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1999; 146 (1): 93-100. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00134-3.
  17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 (9): 1135-1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
  18. Tomiyama H. Arterial stiffness: is this a marker for the current status or future? *J Atheroscler Thromb* 2016; 23 (9): 1026-1027. doi: 10.5551/jat.ED042.
  19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  20. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (7): 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
  21. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 2017; 69 (6): 1045-1052. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097.
  22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012; 60 (2): 556-562. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779.
  23. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (11): 1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
  24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
  25. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011; 134: 3398-3407. doi: 10.1093/brain/awr253.
  26. Mulligan-Kehoe MJ, Simons M. Vascular disease in scleroderma: angiogenesis and vascular repair. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1): 73-79. doi: 10.1016/j.rdc.2007.12.006.
  27. Bassyouni IH, Gheita TA, Talaat RM. Clinical significance of serum levels of sCD36 in patients with systemic sclerosis: preliminary data. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (11): 2108-2112. doi: 10.1093/rheumatology/ker297.
  28. Scardina GA, Mazzullo M, Messina P. Early diagnosis of progressive systemic sclerosis: the role of oro-facia phenomena. *Minerva Stomatol* 2002; 51 (7-8): 311-317.
  29. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Shi-wen X, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 1997; 151 (3): 831-41.
  30. Hajjalilo M, Noorabadi P, Tekantapeh ST, Mahdavi AM. Endothelin-1,  $\alpha$ -Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2017; 37 (10): 1651-1657. doi: 10.1007/s00296-017-3797-z.
  31. Secchi ME, Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Endothelin-1 in systemic sclerosis. *Reumatismo* 2007; 59 (2): 129-134. doi: 10.4081/reumatismo.2007.129.
  32. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, van Dornum S. Cardiovascular disease in systemic sclerosis—an emerging association? *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (4): 237. doi: 10.1186/ar3445.
  33. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 59-63.
  34. Elshamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, Moustafa AA, Aly IM, Osman WM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (5): 686-690. doi: 10.1684/ejd.2011.1423.
  35. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33 (5): 1111-1117. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1111.
  36. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38 (4): 938-942. doi: 10.1161/hy1001.096358.
  37. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circ Res* 1990; 66 (2): 321-328. doi: 10.1161/01.res.66.2.321.
  38. Boutouyrie P, Bezie Y, Lacolley P, Challande P, Chamiot-Clerc P, et al. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity. Influence of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (7): 1346-1355. doi: 10.1161/01.atv.17.7.1346.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4723>

## Concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas

### Concordance and correlation of the estimated glomerular filtration rate formulas with the 24-hour urine creatinine clearance.

Diana Cristina Varela,<sup>1</sup> Mayra Guarín-Parra,<sup>6</sup> Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>2</sup> Lina María Martínez-Sánchez,<sup>3</sup> Laura Alejandra Lambis-Loaiza,<sup>4</sup> José Mauricio Uribe-Betancur<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo, que del 1 de enero al 31 de diciembre de 2017 incluyó pacientes en control renal entre 18 y 70 años que asistieron voluntariamente a un laboratorio de referencia. Se determinaron frecuencias absolutas, porcentajes, desviación estándar; la prueba  $\chi^2$  se utilizó para determinar las diferencias entre las variables categóricas y la prueba t Student para determinar las diferencias entre las variables continuas. Se realizó la validación de la fiabilidad y concordancia de las medidas por medio del coeficiente alfa de Cronbach y se realizaron gráficas Bland-Altman para estimar la desviación entre las cuatro fórmulas.

**RESULTADOS:** La población, objeto de estudio, fue de 557 correspondientes a los estadios 3 y 4 que por definición tiene enfermedad renal crónica con TFG menor de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y mayor de 15 mL/min/m<sup>2</sup>.

**CONCLUSIONES:** Las fórmulas de la TFGe en la población colombiana tienen una correlación regular comparada con la depuración en orina de 24 horas con muestra confiable y sin proteinuria; estas fórmulas deben ajustarse a nuestra población. El comportamiento de las ecuaciones para evaluar la función renal en grupos de pacientes con características específicas y su aplicación sigue siendo limitada de manera generalizada por la escasa concordancia que se observa en los diferentes estudios en todo el mundo.

**PALABRAS CLAVE:** Tasa de filtración glomerular; enfermedad renal crónica; insuficiencia renal.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the concordance and correlation of the formulas for the estimated glomerular filtration rate with the 24-hour urine creatinine clearance.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective cohort study, which from January 1st to December 31st 2017 included renal control patients between 18 and 70 years of age who voluntarily attended a reference laboratory; absolute frequencies, percentages, standard deviation were determined; the  $\chi^2$  test was used to determine the differences between the categorical variables and the Student's t test to determine the differences between the continuous variables. The reliability and concordance of the measurements was validated by means of Cronbach's alpha coefficient, and Bland-Altman graphics were made to estimate the deviation between the four formulas.

**RESULTS:** The population, object of study, was 557 corresponding to stages 3 and 4 that by definition present chronic kidney disease with GFR lesser than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and greater than 15 mL/min/m<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> MD, Internista, Residente de Reumatología.

<sup>2</sup> Estudiante. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

<sup>3</sup> Especialista en Hematología, MSc, docente titular, Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

<sup>4</sup> Estudiante. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

<sup>5</sup> Médico y cirujano, Especialista en Medicina Interna y Nefrología.

Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

<sup>6</sup> Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Recibido:** 3 de septiembre 2020

**Aceptado:** 27 de julio 2021

#### Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez  
linam.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Varela DC, Guarín-Parra M, Roldán-Tabares MD, Martínez-Sánchez LM, Lambis-Loaiza LA, Uribe-Betancur JM. Concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas. Med Int Méx 2022; 38 (1): 30-40.



**CONCLUSIONS:** The eGFR formulas in the Colombian population have a regular correlation compared to 24-hour urine clearance with a reliable sample and without proteinuria; these formulas must be adjusted to our population. The behavior of equations to evaluate kidney function in groups of patients with specific characteristics and application continues to be limited in a generalized way due to the poor concordance observed in different studies worldwide.

**KEYWORDS:** Glomerular filtration rate; Chronic kidney diseases; Renal insufficiency.

## ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es una condición clínica desencadenada por un grupo heterogéneo de trastornos que ocurre por un periodo superior a tres meses y se caracteriza por anomalías en la estructura o función del riñón.<sup>1</sup> Su prevalencia es del 8 al 16% en el mundo, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública.<sup>2</sup> Las guías internacionales recomiendan clasificarla de acuerdo con la causa, la albuminuria y la tasa de filtración glomerular (TFG).<sup>3</sup>

La TFG representa la capacidad de filtración de todas las nefronas funcionales y puede variar de acuerdo con el sexo, la superficie corporal y la edad;<sup>4</sup> *the Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) la clasifica en 5 estadios, 1: TFG  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 2: TFG 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 3A: TFG 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 3B: TFG 30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 4: TFG 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y 5: TFG  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>3</sup> La reducción en la TFG representa progresión de la enfermedad, lo que tiene implicaciones de pronóstico para el paciente.

La depuración de inulina es el patrón de referencia para determina la TFG; sin embargo, por su complejidad no se mide de manera rutinaria, por lo que continúan usándose otros marcadores para calcular con mayor facilidad y precisión la

TFG.<sup>5</sup> Por lo anterior, hoy en la práctica clínica se utiliza la depuración de creatinina y las fórmulas de estimación basada en la medición de la creatinina sérica, Cockcroft-Gault (CG), the *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y the *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).<sup>6,7</sup>

La depuración de creatinina es una prueba de laboratorio ampliamente utilizada para estimar la TFG; sin embargo, a diferencia de la inulina, la creatinina sí se secreta por el túbulo proximal, secreción que incrementa progresivamente hasta un 40% en la medida que se reduce su filtración, por lo que la prueba sobreestima la tasa; es limitada, por el requerimiento de una muestra de orina en 24 horas, que supone una dificultad adicional, puesto que el paciente puede tomar erróneamente la muestra, conduciendo a errores en el resultado del laboratorio.<sup>1</sup>

Las fórmulas para evaluar la TFG se describieron desde 1976, iniciando con la ecuación de CG, en la que se incluyeron 236 adultos, predominantemente hombres de 18 a 92 años, con promedio de aclaramiento de creatinina de 72.7 mL/min. Posteriormente Levey y su grupo desarrollaron otra fórmula MDRD, que toma en cuenta factores como edad, raza, sexo, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre y albúmina sérica que demostró mejores resultados frente

a la primera;<sup>6,7</sup> esta fórmula tiene dos variaciones: MDRD 4 y MDRD IDMS, para esta última Arreola-Guerra y colaboradores,<sup>6</sup> en un estudio incluyeron personas sanas entre 18 y 75 años sin comorbilidades, en el que compararon esta fórmula con la CKD-EPI. Sin embargo, Levey y su grupo<sup>7</sup> afirman que el MDRD permite clasificar los niveles de la función renal y predecir la TFG a través de la creatinina en suero, demostrado en estudios clínicos.

En otro estudio Levey y colaboradores agruparon datos para desarrollar y validar la ecuación CKD-EPI, para predecir TFG, esta fórmula es más precisa y disminuye los resultados falsos positivos de enfermedad renal crónica.<sup>7,8</sup> En un estudio realizado por Bustos-Guadaño y su grupo con 600 pacientes mayores de 80 años clasificados de acuerdo con el KDIGO, reportaron que la fórmula CKD-EPI sobreestima la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) debido a la reducción del índice de masa corporal (IMC) en los ancianos.<sup>8</sup>

El *Berlin Initiative Study* (BIS) se realizó en 2012 e incluyó pacientes mayores de 70 años y generó dos ecuaciones: la BIS-1 que incluye creatinina en suero, edad y género y la BIS-2 que considera las variables anteriores más la cistatina C.<sup>8</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar la concordancia y correlación de las fórmulas de la tasa de filtración glomerular estimada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo, realizado entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron pacientes de 18 a 70 años que asistieron voluntariamente a un laboratorio de referencia en sus diferentes sedes en varias ciudades de Colombia para estudios de función renal, que incluían creatinina sérica y

recolección de orina de 24 horas para la determinación de creatinina urinaria y proteinuria. Se excluyeron por consenso de los investigadores los pacientes que tenían un volumen urinario mayor de 3000 mL o menor de 800 mL, proteinuria superior a 12 g en 24 horas y depuración de creatinina mayor de 60 mL/min/m<sup>2</sup> y menor de 15 mL/min/m<sup>2</sup> (enfermedad renal crónica estadio 5).

## Recolección de información

La fuente de la información fue secundaria, ya que se obtuvo de las bases de datos del laboratorio de referencia; de las que se tomó la información de acuerdo con las variables y los criterios de elegibilidad planteados anteriormente; no se tuvieron en cuenta los nombres de los pacientes para mantener la confidencialidad de los mismos.

## Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una base en Excel y el análisis estadístico se desarrolló usando el programa IBM SPSS V.25, Chicago, Illinois, Estados Unidos, con licencia para la Universidad Pontificia Bolivariana. Posterior a esto se realizó el análisis descriptivo de la población mediante la obtención de las medidas de tendencia central y dispersión para las variables de tipo continuo, en relación con las variables categóricas se calculó la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa. La prueba t de Student se implementó para determinar las diferencias de media entre las variables continuas. Se realizó la validación de la fiabilidad y concordancia de las medidas por medio del coeficiente alfa de Cronbach; asimismo, se realizó prueba de correlación de acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas de normalidad para las variables de tipo continuo. Se obtuvieron las gráficas Bland-Altman para estimar la desviación entre las cuatro fórmulas. Para todas las hipótesis planteadas se determinó un nivel de significación de 0.05.

En relación con la concordancia, esta medida permite determinar si un instrumento o medición es coherente y fiable para la homologación con un método, prueba o algoritmo de diagnóstico ya estandarizado. Para tal se implementó el coeficiente alfa de Cronbach, que no es un estadístico al uso, por lo que no está acompañado de ningún valor *p* que permita rechazar la hipótesis de fiabilidad en la escala. No obstante, cuanto más se aproxime a su valor máximo, 1, mayor es la fiabilidad de la escala. Además, en determinados contextos y por tácito convenio, se considera que valores del alfa superiores a 0.7 o 0.8 pueden ser suficientes para garantizar la fiabilidad de la escala. Se interpretaron como: 0.9-1: excelente, 0.8-0.9 bueno, 0.7-0.8 aceptable, 0.6-0.7 débil, 0.5-0.6 malo y menor a 0.5 inaceptable.

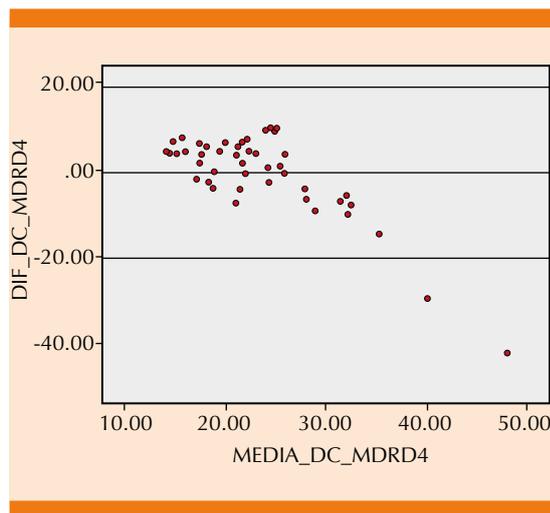
Para la concordancia, se utilizó el criterio de Altman de la siguiente manera: mala ( $\leq 0.20$ ), aceptable (0.21-0.40), moderada (0.41-0.60), buena (0.61-0.80) y excelente cuando se obtuvieron valores mayores a 0.80 y hasta 1.00.<sup>9</sup>

### Consideraciones éticas

Según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia este proyecto es un estudio sin riesgo, al estar fundamentado metodológicamente como una investigación de tipo retrospectivo, además de que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos participantes. Esta investigación fue avalada por el Comité de ética de las instituciones participantes

## RESULTADOS

Se describen 1991 pacientes que asistieron al laboratorio y se distribuyeron en 2 grupos (**Figura 1**), según la existencia o no de proteinuria y su estadio de enfermedad renal crónica de acuerdo con la clasificación de KDIGO. En el **Cuadro 1** se describen las características de la población,



**Figura 1.** Diagrama de Bland-Altman: correlación fórmula MDRD4 < 70 años sin proteinuria estadio 4.

no había mayores diferencias en cuanto a distribución por sexo, peso y edad. La población objeto de estudio fue de 553 correspondientes a los estadios 3 y 4 que por definición tenían enfermedad renal crónica con TFG menor de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y mayor de 15 mL/min/m<sup>2</sup>.

### Cuadro 1.

En el **Cuadro 2** se evidencia que frente a la comparación de medias en los pacientes sin proteinuria de la fórmula MDRD IDMS en los pacientes en estadio 3, no difirió significativamente el resultado con la depuración de creatinina; para el estadio 4 las fórmulas MDRD4, MDRD IDMS y CKD-EPI no mostraron una diferencia

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes con y sin proteinuria y estadio de la enfermedad renal crónica (n = 1991)

Estadio	Sin proteinuria (n = 894)	Con proteinuria (n = 1097)
Estadio 1	299	318
Estadio 2	371	450
Estadio 3	180	263
Estadio 4	44	66

**Cuadro 2.** Distribución de los pacientes por edad, proteinuria y estadio de la enfermedad renal crónica

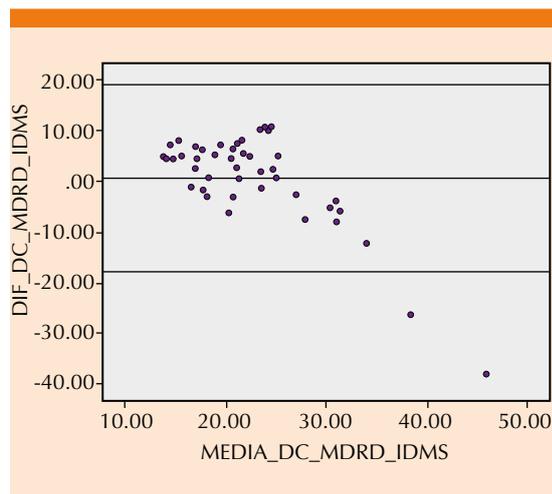
Característica	Variable	Estadio			
		1	2	3	4
Pacientes sin proteinuria	Edad (años) Mediana (RIQ) Media ± DE	55 (48-61)	60 (54-66)	62 (54.3-66)	59.4 ± 8.7
	Sexo M: Mujer H: Hombre	M: 56% H: 44%	M: 61% H: 39%	M: 61% H: 39%	M: 41% H: 59%
	Peso (kg) Mediana (RIQ) Media ± DE	69 (60-80)	68 (61-79)	69 (60-79)	71.9 ± 14.5
	Creatinina sérica (mg/dL) Mediana (RIQ) Media ± DE	0.8 (0.72-1)	0.97 (0.8-1.2)	1.3 (1.1-1.6)	3 ± 1.08
Pacientes con proteinuria	Edad (años) Mediana (RIQ)	54 (42-62)	59 (50-65)	59 (51-65)	60 (55-66.3)
	Sexo M: Mujer H: Hombre	M: 56% H: 44%	M: 50% H: 50%	M: 62% H: 38%	M: 50% H: 50%
	Peso (kg) Mediana (RIQ) Media ± DE	72 (62-83)	70 (60-80)	67 (58-78)	69.1 ±13.8
	Creatinina sérica (mg/dL) Mediana (RIQ) Media ± DE	0.87 (0.7-1)	1.1 (0.9-1.3)	1.4 (1.1-1.7)	2.5 ±0.9
	Proteinuria (mg/día) Mediana (RIQ)	77.6 (48.4-205)	70 (42.8-201.4)	115.6 (46.8-705.5)	698.6 (116.7-2753)

significativa con el resultado de la depuración de creatinina.

Para el grupo de los pacientes con proteinuria, se observa que el único resultado favorable frente a la comparación de medias fue en el estadio 3 con la fórmula MDRD IDMS. Al evaluar la prueba de correlación intraclase, se observa que para las fórmulas CG, MDRD4, MDRD IDMS y CKD-EPI en los pacientes sin proteinuria para estadios 3 y 4 hubo correlación entre la depuración de creatinina y las fórmulas, siendo más alta tal correlación en el estadio 4 con las fórmulas MDRD4 y MDRD IDMS. **Figuras 1 y 2**

Para el grupo de pacientes con proteinuria la correlación se observó solo para el estadio 3 y para la fórmula CG del estadio 4. El análisis de estas dos pruebas evidencia la efectividad de la fórmula MDRD IDMS para los pacientes en estadios 3 y 4 sin proteinuria, y en los pacientes estadio 3 con proteinuria. En este estudio se encontró una escasa correlación entre las diferentes fórmulas de TFGe (todas menores a 0.5) y la depuración de creatinina en 24 horas. **Cuadro 3**

Para los pacientes en el estadio 4 sin proteinuria las fórmulas MDRD-4, MDRD-IDMS y CKD-EPI mostraron menor diferencia con respecto a la



**Figura 2.** Diagrama de Bland-Altman: correlación fórmula MDRD-IDMS < 70 años sin proteinuria estadio 4.

depuración en 24 horas, la fórmula de CG sobreestimó la tasa de filtración glomerular hasta en 14.7 mL/min con respecto a la depuración en orina de 24 horas, todas mostraron una correlación menor a 0.5. **Figura 3**

Para los pacientes de este grupo en el estadio 3 con proteinuria la fórmula MDRD-IDMS mostró menor diferencia con respecto a la depuración en 24 horas, el resto de las fórmulas sobreestimaron la TFG con respecto a la depuración en orina de 24 horas, CG tuvo una correlación regular y el resto de las fórmulas tuvo una correlación moderada. **Cuadro 3**

Para los pacientes de este grupo, en el estadio 4 con proteinuria la fórmula MDRD-IDMS y CKD-EPI mostraron menor diferencia con respecto a la depuración en 24 horas, el resto de las fórmulas sobreestimaron la TFG con respecto a la depuración en orina de 24 horas, todas las fórmulas tuvieron una correlación leve. **Cuadro 3**

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue evidenciar la correlación regular que existe entre la depuración de orina de 24 horas y la tasa de filtración glomerular estimada por las fórmulas en la población colombiana.

La enfermedad renal crónica es una enfermedad que, con muy pocas excepciones, se está incrementando de manera exponencial en todo el mundo y Colombia no es la excepción.<sup>10</sup> Es una enfermedad con un efecto negativo en la calidad de vida y salud del paciente, con implicaciones laborales y escolares y por sus altos costos también lo es para los sistemas de salud.<sup>10</sup> El diagnóstico temprano y la intervención oportuna pueden minimizar estos efectos. La determinación de la TFG nos permite estadificarla y evaluar su progresión.<sup>10</sup>

La medición más precisa de la TFG se logra con sustancias como la inulina, un marcador exógeno que se filtra total y libremente a través del glomérulo, no se reabsorbe ni se secreta a nivel tubular; sin embargo, su realización es un proceso complejo, de altos costos y de escasa disponibilidad, por lo que no se utiliza de manera rutinaria.<sup>1</sup> En la actualidad en la práctica clínica las mediciones más utilizadas para la determinación de la TFG son la depuración de creatinina en orina de 24 horas y las fórmulas de estimación de la TFG, CG, MDRD y CKD-EPI, todas ellas basada en la medición de la creatinina sérica.<sup>6,7</sup>

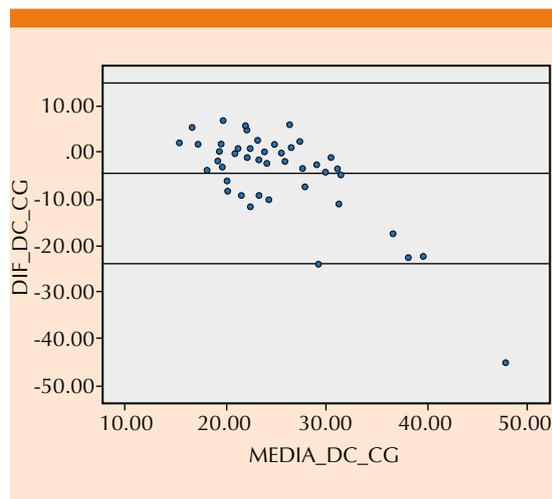
La creatinina es un biomarcador endógeno, producto del metabolismo del músculo esquelético; en condiciones normales aproximadamente del 80 al 90% de la sustancia se elimina por filtración glomerular y un 10-20% por secreción tubular proximal, sin haber reabsorción.<sup>11</sup> En la medida en que se reduce la filtración glomerular, la secreción se incrementa progresivamente

Cuadro 3. Pruebas estadísticas para estadíos 3 y 4 en pacientes con y sin proteinuria

Estadío	Fórmula comparada con DC*	Comparación de medias (t de Student)			Alfa de Cronbach	Correlación inter-elementos	Correlación intraclase	Valor p Correlación intraclase
		Media	Límite inferior	Límite superior				
3	CG	-5.6	-40.6	29.4	0.33	0.259	0.20	0.003
	MDRD4	-3.1	-37.0	30.8	0.37	0.286	0.23	0.001
	MDRD IDMS	-0.1	-32.2	32.0	0.38	0.286	0.23	0.001
	CKD-EPI	-3.0	-36.5	30.6	0.39	0.309	0.24	0.001
4	CG	-4.6	-23.9	14.7	0.45	0.42	0.29	0.027
	MDRD4	-0.7	-20.3	18.9	0.51	0.51	0.34	0.011
	MDRD IDMS	0.7	-17.7	19.1	0.52	0.51	0.36	0.008
	CKD-EPI	0.2	-20.4	20.7	0.49	0.50	0.32	0.015
3	CG	-7.2	-49.8	35.3	0.36	0.33	0.22	0.000
	MDRD4	-3.0	-38.1	32.2	0.44	0.38	0.28	0.000
	MDRD IDMS	0.0	-33.1	33.2	0.46	0.38	0.30	0.000
	CKD-EPI	-3.1	-38.1	31.8	0.45	0.38	0.29	0.000
4	CG	-9.3	-44.3	25.7	0.13	0.15	0.07	0.292**
	MDRD4	-5.7	-39.2	27.8	0.12	0.13	0.06	0.310**
	MDRD IDMS	-4.0	-35.5	27.6	0.12	0.13	0.07	0.300**
	CKD-EPI	-5.1	-40.2	30.0	0.10	0.11	0.05	0.337**

\* No se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias.

\*\* No se rechaza la hipótesis nula de correlación intraclase igual a 0.



**Figura 3.** Diagrama de Bland-Altman: correlación fórmula CG < 70 años sin proteinuria estadio 4.

pudiendo llegar a representar hasta un 35% del total de la eliminación total de la sustancia, por lo anterior, la creatinina, como un marcador de función renal, solo se verá alterada a nivel sérico, cuando exista una significativa reducción en la filtración, por tanto, es un marcador tardío. Otra de sus limitaciones es su variación en relación con la masa muscular, la actividad física, la ingesta proteica y la interferencia con otros productos.<sup>11-14</sup>

La depuración de creatinina en orina de 24 horas es una prueba de laboratorio ampliamente utilizada para estimar la TFG, el valor normal en adultos sanos es de 130 y 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, en hombres y mujeres, respectivamente, y se espera una reducción de 1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por año luego de la cuarta década de la vida; sin embargo, por la dinámica de la creatinina anteriormente descrita, se constituye más en una prueba de depuración que de filtración, sobreestimando esta última, en especial en pacientes con disminución del filtrado glomerular.<sup>15</sup> Aunque es de bajo costo y alta disponibilidad, está limitada, además, por el requerimiento en la

recolección de una muestra de orina de 24 horas, que supone una dificultad adicional a lo molesto de la recolección que el paciente puede tomar inadecuadamente la muestra, conduciendo a errores en los resultados.<sup>1,4</sup> La estimación de la TFG con la depuración de creatinina implica la determinación no solo de la creatinina sérica, sino de la creatinina en orina (20 a 25 mg/kg en hombres y 15 a 20 mg/kg en mujeres), aunque ésta tiene buena correlación con el volumen, esto no es tenido en cuenta en muchos de los casos por los clínicos no nefrólogos.

En busca de minimizar las anteriores limitaciones, se proponen las fórmulas de estimación de la TFG, basadas en la medición de la creatinina sérica. Éstas parten de la ecuación de CG, que se desarrolló para predecir la depuración de creatinina desde la creatinina sérica en hombres adultos y considerando para la mujer una estimación 15% menor, al tomar en cuenta una menor masa muscular.<sup>13</sup> Esta ecuación incluyó la relación encontrada entre la edad y la excreción de creatinina/kg en 249 pacientes de 18 a 92 años. Los valores de depuración de creatinina se predijeron mediante la fórmula propuesta ( $[140 - \text{edad}] [\text{peso en kg}] / 72 \times \text{creatinina sérica en mg/dL}$ ) y otros cuatro métodos y los resultados se compararon con las medias de dos depuraciones en orina de 24 horas medida en 236 pacientes. La fórmula anterior dio un coeficiente de correlación entre la depuración de creatinina medida y la calculada de 0:83.

Posteriormente Levey y su grupo<sup>7</sup> desarrollaron otra fórmula, MDRD, esta ecuación incluyó variables demográficas y séricas. Los factores independientes asociados con una TFG más baja incluyeron una concentración de creatinina sérica más alta, mayor edad, sexo femenino, etnia no negra, concentraciones más altas de nitrógeno ureico en suero y más bajas de albúmina sérica ( $p < 0.001$  para todos los factores). El modelo de regresión múltiple explicó el 90.3% de la varian-

cia en el logaritmo de la TFG en la muestra de validación. El aclaramiento de creatinina medido sobreestimó la TFG en un 19% y el aclaramiento de creatinina predicho por la fórmula de Cockcroft-Gault sobrestimó la TFG en un 16%. Después del ajuste de esta sobreestimación, el porcentaje de variancia del logaritmo de la TFG predicho por el aclaramiento de creatinina medido o la fórmula de Cockcroft-Gault fue del 86.6% y 84.2%, respectivamente. La ecuación del MDRD muestra buen desempeño en poblaciones con niveles más bajos de TFG, pero variable en niveles superiores, esto podría explicarse por la variabilidad en la calibración de la creatinina sérica. Una revisión a esta ecuación, MDRD-4, con 4 variables proporciona estimaciones de la TFG razonablemente precisas en pacientes con insuficiencia renal crónica y una TFG medida de menos de 90 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>. Al utilizar la ecuación del estudio MDRD reexpresada con el ensayo de creatinina sérica estandarizado, los laboratorios clínicos pueden informar estimaciones más precisas de la TFG.<sup>15</sup>

En otro estudio de Levey y su grupo<sup>16</sup> agruparon datos para desarrollar y validar la ecuación CKD-EPI, para predecir TFG, esta fórmula incluye la edad, el sexo y la raza. La fórmula se basa en los datos de 8254 pacientes de 10 estudios y fue validada en 3896 pacientes de otros 16 estudios. En el conjunto de datos de validación, la ecuación CKD-EPI funcionó mejor que la ecuación MDRD, especialmente a TFG más alta ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones posteriores), con menos sesgo (diferencia de mediana entre GFR medido y estimado, 2.5 frente a 5.5 mL/min por 1.73 m), precisión mejorada (rango intercuartílico [IQR] de las diferencias, 16.6 frente a 18.3 mL/min por 1.73 m) y mayor precisión (porcentaje de TFG estimada dentro del 30% de la TFG medida, 84.1 frente a 80.6%). En NHANES, la mediana de la TFG estimada fue de 94.5 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (IQR, 79.7 a 108.1) frente a 85 (IQR, 72.9 a 98.5) mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> y respecto a la prevalencia

de enfermedades crónicas la enfermedad renal fue del 11.5% (IC del 95%: 10.6-12.4%) frente al 13.1% (IC: 12.1-14%).

La ecuación de creatinina CKD-EPI es más precisa que la ecuación del estudio MDRD.

Arreola-Guerra y su grupo,<sup>6</sup> en un estudio que incluyó personas sanas de origen mexicano entre 18 y 75 años sin comorbilidades, en el que compararon la fórmula de MDRD IDMS con la CKD-EPI, encontraron que esta última predice mejor la TFG. El IMC se asocia de manera significativa con el funcionamiento de la fórmula CKD-EPI, siendo mejor en aquéllos con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, en ambas fórmulas se sobreestima la TFG. Sin embargo, Levey y colaboradores<sup>7</sup> afirman que el MDRD permite clasificar los niveles de la función renal y predecir la TFG a través de la creatinina en suero, demostrado en estudios clínicos. En el estudio realizado por Schwandt y su grupo<sup>17</sup> en pacientes diabéticos, la fórmula CKD-EPI estimó la función renal con mayor precisión en los individuos más jóvenes (menores de 60 años), mientras que en sujetos de edad avanzada (60 años o más), las estimaciones fueron más precisas usando MDRD (ambas  $p < 0.0001$ ).

En la publicación de Salvador-González y colaboradores,<sup>18</sup> en pacientes mayores de 60 años la fórmula de CKD-EPI disminuyó la prevalencia de enfermedad renal crónica especialmente en mujeres de 70 años o menos, mientras que se incrementó en varones mayores de 70 años. Uno de cada ocho individuos en estadio 3A fue reclasificado por encima de ésta.

En este estudio, para los pacientes menores de 70 años, sin proteinuria, las fórmulas con menor variación con respecto a la depuración en orina de 24 horas fueron MDRD-4, MDRD-IDMS y CKD-EPI para los estadios de enfermedad renal crónica 3 y 4; sin embargo, todas las fórmulas



tienden a sobreestimar la función renal. Para este grupo de edad con proteinuria, en el estadio 4 de enfermedad renal crónica la fórmula MDRD-IDMS y CKD-EPI mostraron menor diferencia con respecto a la depuración en orina de 24 horas, el resto de las fórmulas sobreestimaron la TFG, todas las fórmulas tuvieron una correlación leve.

Al comparar este estudio con el realizado por Cabrerizo y su grupo<sup>19</sup> en 2015 con base en las correlaciones de MDR4 y CKDEPI, se encontró que los pacientes con proteinuria entre 18 y 70 años en estadio 1 tenían una correlación interelementos de 0.332, mientras que Cabrerizo y su grupo mostraron una correlación para el mismo estadio en pacientes menores de 83 años de 0.301.

Según los resultados de Cabrerizo y colaboradores,<sup>19</sup> la concordancia global entre MDR4 y CKDEPI fue moderada para toda la muestra, incluso tras dividirla por edad y sexo; sin embargo, cuando se dividió la muestra por estadios y éstos a su vez por edad y sexo, los subgrupos mostraron, de forma general, una concordancia escasa, comportamiento similar a lo observado en este estudio.

## CONCLUSIONES

En la bibliografía se evidencia que algunos autores recomiendan el uso generalizado de algunas de las ecuaciones, y las investigaciones continúan analizando su comportamiento en grupos de pacientes con características específicas; su aplicación sigue siendo limitada de manera generalizada por la escasa concordancia que se observa en los diferentes estudios en todo el mundo. Cada ecuación tiene sus limitaciones con respecto a la precisión, por ende, cualquiera puede usarse para estimar TFG en adultos menores de 70 años, según los criterios demográficos, clínicos y paraclínicos.

## REFERENCIAS

1. Farías R. Tasa de filtración glomerular mediante depuración de creatinina y fórmula MDRD en la enfermedad renal crónica. *Salus* 2012; 16 (1): 6-11.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382 (9888): 260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 5-14. doi: 10.1038/kisup.2012.77.
4. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473. doi: 10.1056/NEJMra054415.
5. Hernández-Ocampo J, Torres-Rosales A, Rodríguez-Castellanos F. Comparison of four methods for measuring glomerular filtration rate by inulin clearance in healthy individuals and patients with renal failure. *Nefrología* 2010; 30 (3): 324-30. doi: 10.3265/Nefrología.pre2010.Mar.10238.
6. Arreola-Guerra J, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Niño-Cruz J. Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Nefrología* 2014; 34 (5): 591-8. doi 10.3265/Nefrología.pre2014.Jun.12538.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130 (6): 461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
8. Bustos-Guadaño F, Martín-Calderón JL, Criado-Álvarez JJ, Muñoz-Jara R, Cantalejo-Gutiérrez A, Mena-Moreno MC. Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrología* 2017; 37 (2): 172-180. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.026.
9. Botero P, Cuesta D, Agudelo S, Hincapie C, Ramírez C. Valoración de los métodos de análisis de dentición mixta de Moyers y Tanaka-Johnston, en la predicción del diámetro mesiodistal de caninos y premolares no erupcionados. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2014; 25 (2): 359-71.
10. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019; 73 (3 Suppl 1): A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
11. Doolan P, Alpen E, Theil G. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: 65-79. doi: 10.1016/0002-9343(62)90183-3.

12. Simon J, Amde M, Poggio ED. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: Benefits and pitfalls. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (3): 189-95. doi: 10.3949/ccjm.78a.10057.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41. doi: 10.1159/000180580.
14. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard J, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002; 92 (3): 536-41. doi: 10.1159/000064083.
15. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate *Ann Intern Med* 2006; 145 (4): 247-254. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid ChS, Zhang Y, et al. New equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
17. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31 (9): 1376-1383. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016.
18. Salvador-González B, Rodríguez-Latre L M, Güell-Miró R, Virtudes Álvarez-Funes V, et al. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior. *Nefrología (Madr.)*, Cantabria 2013; 33 (4): 552-563. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11929>.
19. Cabrerizo-García J, Díez-Manglano J, García-Arilla E, Revillo-Pinilla P, Ramón-Puertas J, Sebastián-Royo M. Capacidad diagnóstica de las ecuaciones Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration y Modification of Diet in Renal Disease-4 en la estimación del filtrado glomerular en pacientes pluripatológicos. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (1): 14-20. doi: 10.1016/j.medcli.2013.09.016.

### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4800>

## Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción temporomandibular

### Sleep disorders and cardiovascular risk in patients with temporomandibular dysfunction.

Juan Manuel Guízar-Mendoza,<sup>1</sup> Norma Amador-Licona,<sup>2</sup> Claudia Raquel Salinas-Escoboza,<sup>1</sup> Patricia de Jesús Pérez-Vázquez,<sup>1</sup> Carlos Francisco González-García<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La disfunción temporomandibular tiene como signo clave la existencia de dolor crónico y trastornos del sueño, estos últimos además se relacionan con otras alteraciones de la salud.

**OBJETIVO:** Determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones del sueño en pacientes con disfunción temporomandibular.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Encuesta descriptiva que de enero a diciembre de 2019 incluyó pacientes con disfunción temporomandibular en quienes se evaluó la calidad del sueño y los factores de riesgo cardiovascular.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 40 pacientes con disfunción temporomandibular (9 hombres y 31 mujeres), con edad promedio de  $34.5 \pm 11.2$  años. Se identificaron dos pacientes con dolor miofacial; 11 con daño articular y 27 con enfermedad degenerativa de la articulación y artralgia. De los 40 pacientes, 22 tenían mala calidad del sueño. En este grupo se observó mayor edad ( $38.5$  vs  $29.6$  años;  $p = 0.01$ ), dolor expresado ( $16.8$  vs  $7.7$ ;  $p = 0.01$ ), proporción de síndrome metabólico ( $36.4$  vs  $5.5\%$ ;  $p = 0.01$ ) y, por tanto, mayores valores de algunos de sus componentes, como presión arterial sistólica, glucosa, triglicéridos e índice de resistencia a la insulina, que en los sujetos con adecuada calidad del sueño. El nivel de dolor referido por los pacientes de todo el grupo se correlacionó con el puntaje de índice de Pittsburgh ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.001$ ).

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con disfunción temporomandibular y alteraciones del sueño tienen mayor riesgo cardiovascular, que se relaciona con la intensidad del dolor.

**PALABRAS CLAVE:** Riesgo cardiovascular; calidad del sueño; trastornos del sueño.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Temporomandibular dysfunction has as a key sign the presence of chronic pain and sleep disorders, the latter also related to other health disturbances.

**OBJECTIVE:** To determine the frequency of cardiovascular risk factors and sleep disturbances in patients with temporomandibular dysfunction.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional study was carried out from January to December 2019 in patients with temporomandibular dysfunction. Sleep quality and cardiovascular risk factors were evaluated.

**RESULTS:** There were included 40 patients with temporomandibular dysfunction (9 men and 31 women), mean age of  $34.5 \pm 11.2$  years. Two patients with myofacial pain were identified; 11 with joint damage and 27 with degenerative joint disease and arthralgia. Of the 40 patients, 22 had poor sleep quality. In this group, older age was observed ( $38.5$  vs  $29.6$  years;  $p = 0.01$ ), expressed pain ( $16.8$  vs  $7.7$ ;  $p = 0.01$ ), proportion of metabolic syndrome ( $36.4$  vs  $5.5\%$ ;  $p = 0.01$ ) and therefore higher values

<sup>1</sup> Facultad de Odontología-Departamento de Investigación.

<sup>2</sup> Departamento de Investigación. Universidad De La Salle Bajío, León, Guanajuato, México.

**Recibido:** 29 de septiembre 2020

**Aceptado:** 11 de mayo 2021

#### Correspondencia

Juan Manuel Guízar Mendoza  
guizarjm@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Guízar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Salinas-Escoboza CR, Pérez-Vázquez PJ, González-García CF. Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción temporomandibular. Med Int Méx 2022; 38 (1): 41-50.

of some of its components, such as systolic blood pressure, glucose, triglycerides, and insulin resistance index, than in those with adequate quality of sleep. The level of pain referred by the patients in the whole group correlated with the Pittsburgh index score ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Patients with temporomandibular dysfunction and sleep disorders have a higher cardiovascular risk, which is related to the intensity of pain.

**KEYWORDS:** Cardiovascular risk; Sleep quality; Sleep disorders.

## ANTECEDENTES

La disfunción temporomandibular involucra a los músculos masticatorios, la articulación temporomandibular y tejidos asociados; es una de las principales causas de dolor cráneo-facial que evoluciona hacia el dolor crónico, asociado con dificultad y limitación de los movimientos mandibulares y existencia de ruidos articulares.<sup>1</sup> Se sugiere que la incidencia anual de signos dolorosos relacionados con la disfunción temporomandibular es del 3 al 4%. Predomina en las mujeres en una relación 2:1 y el pico de mayor frecuencia ocurre entre 20 y 40 años de edad. Entre el 60 y el 70% de la población tiene por lo menos un signo de disfunción temporomandibular, pero por la severidad de los síntomas, únicamente entre el 5 y el 12% requiere tratamiento.<sup>2</sup> Es de origen multifactorial, la causa más común es la disfunción músculo-esquelética secundaria al aumento en el tono, fatiga o espasmo de los músculos masticatorios, secundario a factores psicosociales. Las causas intraarticulares se deben a una alteración mecánica o inflamatoria secundaria al macro y microtraumatismo de la articulación temporomandibular (ATM).<sup>3</sup> La edad y la persistencia de estos factores inducen una respuesta inflamatoria crónica articular que daña al cartílago y ocasiona degeneración crónica de los tejidos blandos y duros.<sup>4</sup>

El dolor crónico y la mala calidad del sueño tienen un efecto negativo en la calidad de vida y en la salud. En los problemas clínicos con dolor crónico, entre el 67 y el 88% se asocia con alteraciones del sueño<sup>5</sup> y por lo menos el 50% de los pacientes con insomnio sufren dolor crónico.<sup>6</sup>

El dolor de la disfunción temporomandibular forma parte de los síndromes dolorosos idiopáticos, semejantes al colon irritable y a la fibromialgia, en cuyos pacientes frecuentemente se comparan signos y síntomas del estrés psicológico e insomnio crónico.<sup>7</sup> En pacientes con disfunción temporomandibular, la mala calidad de sueño se asocia con la intensidad del dolor y el estrés psicológico.<sup>8</sup>

Tanto la duración como la calidad del sueño se relacionan con la mortalidad. Los sujetos con patrón de sueño corto menor de 7 horas o largo mayor de 8 tienen somnolencia diurna que condiciona baja funcionalidad, mala calidad de vida y mayor riesgo cardiovascular.<sup>9</sup> Las comorbilidades asociadas con la disfunción temporomandibular, como problemas con el sueño, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, no se han caracterizado bien, se considera que los pacientes con trastornos del sueño y problemas respiratorios nocturnos tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, relacionado con



episodios repetitivos de hipoxemia nocturna.<sup>10</sup> Por lo que el tratamiento de las alteraciones de la ATM debe considerarse parte de la solución de la apnea del sueño. Las intervenciones efectivas ortopédicas y ortodónticas de la disfunción temporomandibular han demostrado mejoría importante en la vía aérea y en el sueño de los pacientes.<sup>11</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones del sueño en pacientes con disfunción temporomandibular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo y transversal en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de disfunción temporomandibular de acuerdo con los criterios *Research Diagnostic Criteria for TMD* (RDC/TMD).<sup>12</sup> Con severidad del dolor igual o mayor de 3 de acuerdo con la escala visual análoga y un mínimo de duración de los síntomas igual o mayor de 6 meses que acudieron para diagnóstico y tratamiento a la clínica de la maestría en Ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad De La Salle Bajío. No se incluyeron pacientes con causas de dolor primario, con diagnóstico de dislipidemia, hipertensión arterial o diabetes. Tampoco sujetos con tabaquismo o con problemas en el abuso de drogas, o que recibieran relajantes musculares dentro de las dos semanas previas a su participación.

### Tamaño de la muestra

Se realizó considerando la posibilidad de identificar alteraciones del sueño en el 50% de los pacientes con disfunción temporomandibular.<sup>8</sup> Lo anterior con un valor de  $\alpha$  del 5%;  $\beta$  del 20% y valor para hipótesis nula del 30%. Se obtuvo un tamaño de muestra de 40 pacientes en el programa MedCalc.

El protocolo fue autorizado por el comité de investigación y ética, apegado a los principios éticos de la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud. A los pacientes que cumplieron los criterios de selección y que aceptaron participar se les solicitó firmar la carta de consentimiento informado en la que se les indicaron los propósitos del estudio, sus riesgos y beneficios, asegurando la comprensión del documento antes de su firma.

### Procedimientos

Se interrogaron síntomas de disfunción temporomandibular y a la exploración se evaluó la existencia de signos y síntomas a la apertura y cierre mandibular, las limitaciones funcionales y ruidos articulares. La existencia de dolor se exploró con la metodología del mapa del dolor o división topográfica de la ATM que evalúa las regiones musculares y articulares.<sup>13</sup> La evaluación clínica se complementó con una radiografía panorámica, con la finalidad de valorar los espacios ocupados por el disco de ambos lados y en una radiografía específica de la ATM a cuatro tomas boca abierta y cerrada para observar los siguientes puntos: 1. Visión general de los maxilares, dientes y otras estructuras anatómicas correlacionadas. 2. Cambios óseos de los cóndilos y su posición dentro de la cavidad glenoidea, osteoartrosis, osteofitos, etc. 3. Cambios de la eminencia articular, esclerosis, desgastes, etc.

Con los datos clínicos y radiográficos, se confirmó el diagnóstico de disfunción temporomandibular y se clasificaron de acuerdo con los criterios de diagnóstico para las alteraciones de la articulación temporomandibular (RCD/TMD) como: categoría I: dolor miofacial, categoría II: daño articular con desplazamiento discal y categoría III: enfermedad degenerativa de la articulación.<sup>12</sup> La evaluación la realizó un especialista en ortodoncia, previamente calibrado para aplicar los criterios diagnósticos.

La intensidad del dolor percibido por el paciente se midió con la escala del dolor crónico (GCPS) que evalúa desde un rango bajo a alto del dolor, donde el paciente optó por asignar un número entre el 0 y el 10 que reflejara la intensidad de su dolor; siendo 0 la ausencia de dolor y 10 la mayor intensidad. De acuerdo con los resultados, se asignaron cuatro categorías: grado I) baja intensidad o discapacidad; grado II) baja discapacidad, alta intensidad; grado III) alta discapacidad y moderada limitación y grado IV) alta discapacidad y severa limitación.<sup>14</sup>

### Trastornos del sueño

Para determinar la presencia de trastornos del sueño, se aplicó el cuestionario que mide el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) que contiene un total de 19 preguntas que se combinan para formar siete dominios con su puntuación correspondiente. Cada pregunta tiene la opción de respuesta entre 0 y 3 puntos, 0 indicó facilidad, mientras que 3 dificultad severa. La suma de los siete dominios podía variar entre 0 que indicó facilidad para dormir y 21 puntos que indica dificultad severa en todas las áreas.<sup>15</sup> También se aplicó la escala de somnolencia de Epworth, que mide el grado de somnolencia diurna sufrida por pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.<sup>16</sup> Se consideró mala calidad del sueño cuando ambos índices estuvieron con los siguientes puntajes: Pittsburgh  $\geq 8$  y Epworth  $\geq 10$ .

### Factores de riesgo cardiovascular

En la evaluación del riesgo cardiovascular se midió el nivel de actividad física con el cuestionario internacional de actividad física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*),<sup>17</sup> antecedentes familiares de eventos cardiovasculares, diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Se midió el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal y definir el estado nutricional. Tam-

bién se midió la circunferencia abdominal, con el uso de una cinta métrica estando el paciente de pie y con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado, para rodear el abdomen con la cinta métrica a la altura del ombligo y sin presionar, hacer una inspiración profunda y al momento de sacar el aire. Se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio en posición decúbito supino con cinco minutos previos de reposo. Se les pidió a los pacientes evitar fumar o tomar café 30 minutos antes de la toma de la medición. El mango cubrió por lo menos el 80% de la circunferencia del brazo. En todos los casos se hizo otra determinación cinco minutos después y se consideró el promedio de ambas. Se interrogó el antecedente en el consumo de antihipertensivos. Posterior a un periodo de ayuno de 8 horas, se obtuvo una muestra de sangre para medir en suero las concentraciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, las muestras se procesaron con laminillas Kodak Ektachem DT en un equipo Vitros£, modelo 950 de Johnson and Johnson, mediante química seca. El colesterol LDL se calculó por la ecuación de Friedewald (colesterol total - colesterol HDL - triglicéridos/2.2), si los triglicéridos estuvieron por debajo de 400 mg/dL. Las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad se midieron con el método cuantitativo de inmunoturbidimetría.

Para definir la existencia de síndrome metabólico, se utilizaron los criterios para el diagnóstico propuestos por el consenso de la Federación Internacional de Diabetes, la *American Heart Association* (AHA) y *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) que consideran tener síndrome metabólico ante la existencia de tres o más de los siguientes criterios:<sup>18</sup> obesidad central o abdominal: circunferencia del abdomen  $> 94$  cm (hombres) o  $> 80$  cm (mujeres); glucosa en ayuno alterada: 100 y 125 mg/dL (5.6 a 6.9 mmol/L) o que tuvieran el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; presión arterial sistólica



igual o mayor de 130 mmHg o presión arterial diastólica igual o mayor de 85 mmHg, o en tratamiento de hipertensión arterial; triglicéridos en ayuno  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L); HDL  $< 40$  mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres o  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres, o en tratamiento por hiperlipidemia.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumieron en medias, desviación estándar e intervalos. Las cualitativas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas entre las diferentes categorías de disfunción temporomandibular se evaluaron con ANOVA y prueba *post hoc* de Bonferroni. Las diferencias de las variables cualitativas con la prueba  $\chi^2$ . La comparación de las variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con y sin trastornos del sueño se hizo con la prueba t de Student y  $\chi^2$  para las variables cualitativas. La correlación bivariada se hizo con la prueba de correlación de Pearson. El nivel de significación estadística se consideró con el valor de p menor de 0.05. Los análisis se hicieron con el paquete estadístico SPSS versión 21.0

## RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes (9 hombres y 31 mujeres) con edad promedio de  $34.5 \pm 11.2$  años (intervalo de 19 a 58). En 27 casos el nivel de escolaridad fue superior, media en 12 y básica en uno.

El tipo principal de disfunción temporomandibular fue la de osteoartritis y osteoartrosis (27/40). No se observó diferencia en la edad, el sexo o la existencia de síndrome metabólico entre los tipos de diagnóstico de disfunción temporomandibular, solo una tendencia a mayor proporción de trastornos del sueño en este tipo predominante de disfunción temporomandibular. **Cuadro 1**

De los 40 pacientes, 22 manifestaron mala calidad del sueño. En este grupo se observó mayor edad, dolor, proporción de síndrome metabólico y, por tanto, mayores valores de algunos de sus componentes, como presión arterial sistólica, glucosa, triglicéridos e índice de resistencia a la insulina que en los sujetos con adecuada calidad del sueño (**Cuadro 2**). El nivel de dolor referido por los pacientes de todo el grupo correlacionó con el puntaje de índice de Pittsburgh ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.001$ ).

En ocho pacientes con mala calidad de sueño se identificó síndrome metabólico, siete con tres criterios y uno con cuatro criterios.

Del total de la muestra, 14/40 tenían sobrepeso u obesidad y de éstos, 9 reportaron mala calidad del sueño *versus* 12 de los 26 pacientes con peso adecuado ( $p = 0.201$ ).

En la comparación de pacientes con y sin síndrome metabólico no se identificaron diferencias en la edad, sexo, índice aterogénico, concentraciones de PCR, resistencia a la insulina, ni dolor. **Cuadro 3**

## DISCUSIÓN

El ser humano requiere el sueño y el dolor para sobrevivir, en los pacientes con enfermedades crónicas como la disfunción temporomandibular es frecuente que el dolor crónico se acompañe de mala calidad del sueño, lo que afecta negativamente la salud y la calidad de vida.<sup>19</sup> En este estudio, en el 55% de los pacientes con disfunción temporomandibular se identificó mala calidad del sueño que correlacionó de manera significativa con la intensidad del dolor. Se ha reportado que en los pacientes con dolor crónico existe alta prevalencia de insomnio,<sup>20</sup> y que hasta el 50% de los pacientes con disfunción temporomandibular tienen mala calidad del sueño, asociado principalmente con el

**Cuadro 1.** Comparación de las características de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico articular

	Dolor miofacial n = 2	Enfermedad articular n = 11	Osteoartritis y osteoartrosis n = 27	p
Edad, años	29.5 (24-35)	33.5 (24.7-42.3)	35.3 (30.9-39.5)	0.65
Sexo, masculino/femenino	0/2	1/10	8/19	0.28
Trastorno del sueño	1 (50%)	5 (45%)	15 (56%)	0.06
Síndrome metabólico	1 (50%)	1 (9%)	7 (26%)	0.36

Valores expresados en n (%), en n o en media (rango intercuartil).

**Cuadro 2.** Comparación de características generales, de dolor y de marcadores metabólicos entre pacientes con adecuada y mala calidad del sueño

	Mala calidad del sueño n = 22	Adecuada calidad del sueño n = 18	p
Edad, años	38.5 ± 11.3	29.6 ± 9.5	0.01
Sexo, masculino/femenino	3/18	6/13	0.17
Síndrome metabólico	8 (36.4%)	1 (5.5%)	0.02
Presión sistólica, mmHg	113.8 ± 5.92	107.2 ± 11.0	0.02
Presión diastólica, mmHg	72.4 ± 7.05	67.0 ± 8.0	0.05
IMC	25.4 ± 4.5	22.8 ± 2.8	0.49
Perímetro abdominal, cm	90.05 ± 13.4	85.8 ± 8.03	0.22
Glucosa, mg/dL	88.2 ± 7.1	83.4 ± 5.4	0.02
Triglicéridos, mg/dL	127.4 ± 51.9	87.1 ± 33.1	0.005
Colesterol total, mg/dL	188.6 ± 41.5	174.0 ± 30.5	0.20
HDL, mg/dL	49.7 ± 8.3	56.1 ± 16.8	0.15
LDL, mg/dL	115.5 ± 35.2	102.4 ± 23.4	0.16
Índice aterogénico	3.8 ± 1.2	3.1 ± 0.79	0.05
PCR	2.75 ± 3.06	2.38 ± 3.67	0.74
Resistencia a insulina	2.69 ± 1.51	1.85 ± 1.10	0.04
Mapa del dolor	7.82 ± 3.1	5.3 ± 4.1	0.04
Dolor expresado	16.8 ± 12.9	7.7 ± 9.3	0.01

Valores expresados en media ± desviación estándar

nivel de dolor percibido y estrés psicológico.<sup>8</sup> Los factores relacionados con los trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño, bruxismo, severidad del dolor, estrés psicológico, se han relacionado con alteraciones en los ritmos circadianos y efectos neuroendocrinos que

alteran la secreción y función de las hormonas de crecimiento, hormonas tiroideas, insulina y cortisol.<sup>21,22</sup>

La relación entre dolor y sueño es bidireccional, la privación del sueño directamente puede

**Cuadro 3.** Comparación del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular

	Con síndrome metabólico n = 9	Sin síndrome metabólico n = 31	p
Edad, años	32.0 ± 12.7	35.2 ± 10.9	0.50
Sexo, masculino/femenino	3/6	6/25	0.32
Índice aterogénico	3.67 ± 1.06	3.15 ± 1.22	0.27
PCR	3.37 ± 5.1	2.42 ± 2.63	0.60
Resistencia a insulina	2.32 ± 1.41	2.15 ± 1.36	0.74
Mapa del dolor	7.6 ± 4.0	6.7 ± 3.7	0.56
Dolor expresado	12.9 ± 10.5	12.3 ± 17.6	0.93

Valores expresados en media ± desviación estándar

inducir hiperalgesia por mayor sensibilización y amplificación del dolor, altera los procesos que contribuyen al desarrollo y mantenimiento del dolor crónico.<sup>23</sup> Mientras que la hiperalgesia aumenta la sensibilidad del sistema nervioso central a través de las vías dependientes de dopamina y neurotransmisores opiáceos, lo que aumenta la respuesta a los estímulos del sistema nervioso central y deteriora la calidad del sueño a medida que evoluciona la disfunción temporomandibular, independientemente de otros factores.<sup>24</sup> Por lo que el insomnio clínico puede desempeñar un papel relevante en la evolución de la disfunción temporomandibular, sus síntomas y repercutir en la calidad de vida.<sup>25</sup>

El sueño, en cuanto a su calidad y duración como un estilo de vida, participa para mantener o deteriorar la salud. El acortamiento en su duración y trastornos como el insomnio y su asociación con la apnea obstructiva del sueño de causa médica o psicosocial incrementan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.<sup>26</sup> Por lo que se presupone que los pacientes con disfunción temporomandibular y mala calidad del sueño pueden tener mayor riesgo cardiovascular y de hipertensión, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares.<sup>27</sup>

El síndrome metabólico es una condición que incrementa dos veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y cinco veces el de diabetes mellitus tipo 2.<sup>28</sup> En este estudio, el síndrome metabólico fue más frecuente en los pacientes con mala calidad del sueño, lo que coincide con lo previamente reportado respecto a que existe asociación entre los trastornos del sueño con los componentes del síndrome metabólico.<sup>29</sup> En condiciones controladas de laboratorio, se ha demostrado que la restricción de dos horas del sueño por días consecutivos incrementa la resistencia a la insulina y disminuye la tolerancia a la glucosa, así como la restricción recurrente del sueño, que puede interferir con la compensación de las células β del páncreas.<sup>30</sup> La pérdida crónica del sueño genera incremento en la utilización cerebral de glucosa, lo que desencadena cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo, libera hormonas contrarreguladoras (norepinefrina, cortisol, hormona de crecimiento) y reduce a nivel periférico la secreción y sensibilidad de la insulina, lo que genera mayor riesgo de diabetes tipo 2 a largo plazo, lo que puede agravarse por el consumo excesivo de energía y menor actividad física.<sup>31</sup> El acortamiento en la duración del sueño se ha asociado con hiperfagia. En hombres sanos, se demostró que la disminución en las horas de

sueño o periodos de interrupción durante el sueño se acompañó de menores concentraciones de leptina e incremento en las de grelina, lo que genera aumento en el hambre y el apetito. En consecuencia, el mayor consumo de calorías genera mayor adiposidad, resistencia a la insulina y aumento de los componentes del síndrome metabólico que conllevan a la aparición de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>32</sup>

El síndrome metabólico también se ha relacionado con las enfermedades articulares, se ha reportado con mayor prevalencia en pacientes con osteoartritis: 59 *versus* 23% sin osteoartritis.<sup>33</sup> Tanto en la osteoartritis como en el síndrome metabólico se observan concentraciones elevadas de leptina, que inducen la producción de citocinas proinflamatorias, lo que genera un estado crónico de inflamación sistémica.<sup>34</sup> En la osteoartritis, el infiltrado y activación de macrófagos en el tejido sinovial induce la producción de mediadores proinflamatorios, como interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , lo que condiciona el estado de inflamación crónica.<sup>35</sup> En ambas condiciones, la inflamación crónica activa una gran red de vías interconectadas que involucran la inflamación del tejido adiposo y vascular, la homeostasia de la glucosa y lípidos, lo que sustenta la evolución de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes mellitus 2.<sup>36</sup> La interrelación de los procesos metabólicos e inflamatorios, puede explicar la causa por lo que la prevalencia de disfunción temporomandibular sea mayor en pacientes con diabetes mellitus 2, por lo que se ha sugerido que los procesos de inflamación crónica en las articulaciones sean considerados un factor de riesgo de enfermedades cardiometabólicas y vasculares.<sup>37</sup>

Los pacientes con disfunción temporomandibular y trastornos del sueño mostraron mayores cifras de presión arterial sistólica y diastólica, uno de los componentes del síndrome metabólico, in-

dependientemente de la edad, el índice de masa corporal, el nivel de actividad física y la sensibilidad a la insulina. En ningún caso se confirmó el diagnóstico *de novo* de hipertensión arterial. La evidencia actual asocia a los trastornos del sueño con el incremento en la presión arterial como factor de riesgo cardiovascular en menores de 65 años.<sup>38</sup> Habitualmente el tiempo acortado del sueño, definido como menos de 5 a 6 horas por noche en los adultos, puede incrementar el riesgo de hipertensión arterial como consecuencia de la pérdida del ciclo circadiano y el equilibrio autonómico.<sup>39</sup> La presión sanguínea normalmente se reduce en promedio entre 10 y 20% durante el sueño. Menos horas de sueño e interrupciones frecuentes ocasionan mayor actividad del sistema nervioso simpático, por lo que el insomnio crónico bloquea la disminución de la presión sanguínea durante la noche, lo que genera mayor presión arterial sistólica.<sup>40</sup> También se ha demostrado que la privación del sueño es una condición generadora de estrés, que se ha comprobado que promueve el deseo de la ingesta de sal y menor excreción renal, factor que también predispone a mayor presión arterial.<sup>41</sup> Del mismo modo, el dolor crónico de origen orofacial se ha asociado con mayores cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca. El dolor crónico induce reflejos espinales que activan el sistema nervioso simpático, que incrementa las resistencias periféricas, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, así como el eje hipotálamo-pituitaria, adrenal y la liberación de noradrenalina.<sup>42</sup>

Los procesos inflamatorios inducidos por el daño en la ATM activan la inmunidad innata y adaptativa que genera un bajo grado de inflamación crónica, condición que juega un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial.<sup>43</sup>

Una de las debilidades de este estudio fue el tamaño de la muestra, sobre todo en el número de pacientes con dolor miofacial, lo que no permitió identificar verdaderas diferencias o



asociaciones por categoría de la enfermedad articular. Además de ser un estudio en sección transversal, lo que no permite identificar el papel que tiene la evolución de la disfunción temporomandibular en la generación del trastorno del sueño y en la evolución de los factores de riesgo cardiovascular. Es necesario realizar un estudio que valore el efecto en el tratamiento de la disfunción temporomandibular en la calidad del sueño y la evolución de los factores de riesgo cardiovascular en una población mayor.

## CONCLUSIONES

De los 40 pacientes con disfunción temporomandibular 22 tuvieron mala calidad del sueño relacionada con la edad, el nivel de dolor referido por el paciente, el identificado a la exploración física y en la encuesta de calidad de vida. Los pacientes con alteraciones en la calidad del sueño tuvieron mayor proporción de síndrome metabólico con tendencia a asociarse con mayor daño articular.

## REFERENCIAS

1. Klassler GD, Greene ChS. The changing field of temporomandibular disorders: What dentists need to know. *J Can Dent Assoc* 2009; 75 (1): 49-153.
2. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Facial pain. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2018. Available at [www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain](http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain) [Accessed 13 August 2020].
3. Sharma S, Gupta DS, Pal US, Jurel SK. Etiological factors of temporomandibular joint disorders. *Natl J Maxillofac Surg* 2011; 2 (2): 116-119. doi: 10.4103/0975-5950.94463.
4. Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. *J Dent Res* 2012; 91 (5): 499-505. doi: 10.1177/0022034512441946.
5. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev* 2004; 8 (2): 119-132. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00044-3.
6. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007; 30 (2): 213-218. doi: 10.1093/sleep/30.2.213.
7. Benoliel R, Svensson P, Heir GM, Sirois D, Zakrzewska J, Okenwosu J, et al. Persistent orofacial muscle pain. *Oral Dis* 2011; 17 (Suppl 1): 23-41. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01790.x.
8. Yatani H, Studts J, Cordova M, Carlson CR, Okeson JP. Comparison of sleep quality and clinical and psychologic characteristics in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2002; 16 (3): 221-228.
9. Rod NH, Kumari M, Lange T, Kivimäki M, Shipley M, Ferrie J. The joint effect of sleep duration and disturbed sleep on cause-specific mortality: results from the Whitehall II cohort study. *PLoS One* 2014; 9 (4): e91965. doi: 10.1371/journal.pone.0091965.
10. Javadi HR, Jalilolghadr S, Yazdi Z, Majd ZR. Correlation between obstructive sleep apnea syndrome and cardiac disease severity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2014; 2014: 631380. doi: 10.1155/2014/631380.
11. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman JJ, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: An Update for 2005. *Sleep* 2006; 29 (2): 240-243. doi: 10.1093/sleep/29.2.240.
12. Reiter S, Goldsmith C, Emodi-Perlman A, Friedman-Rubin P, Winocur E. Masticatory muscle disorders diagnostic criteria: The American Academy of Orofacial Pain versus the research diagnostic criteria/temporomandibular disorders (RDC/TMD). *J Oral Rehabil* 2012; 39 (12): 941-947. doi: 10.1111/j.1365-2842.2012.02337.x.
13. Rocabado M. Articulación temporomandibular: Mapa del dolor articular. México: Integramedica; 2001.
14. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992; 50 (2): 133-149. doi: 10.1016/0304-3959(92)90154-4.
15. Buysse DJ, Reynolds 3<sup>rd</sup> CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28 (2): 193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
16. Jiménez-Correa U, Reyes-Haro AP, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G, González-Robles O, Velázquez-Moctezuma J. Mexican Version of the Epworth Sleepiness Scale. *The Open Sleep Journal* 2009; (2): 6-10. doi: 10.2174/1874620900902010006.
17. Mantilla SC, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev Iberoam Fisioter Kinesol* 2007; 10 (1): 48-52. [https://doi.org/10.1016/S1138-6045\(07\)73665-1](https://doi.org/10.1016/S1138-6045(07)73665-1).
18. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

19. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013; 14 (12): 1539-1552. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007.
20. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjøgren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997; 73 (3): 393-400. doi: 10.1016/S0304-3959(97)00126-7.
21. Riley JL 3rd, Benson MB, Gremillion HA, Myers CD, Robinson ME, Smith CL Jr, Waxenberg L. Sleep disturbance in orofacial pain patients: pain-related or emotional distress? *Cranio* 2001; 19 (2): 106-113. doi: 10.1080/08869634.2001.11746159.
22. Korszun A, Young EA, Singer K, Carlson NE, Brown MB, Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *J Dent Res* 2002; 81 (4): 279-283. doi: 10.1177/154405910208100411.
23. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013; 14 (12): 1539-1552. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007.
24. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S, Haythornthwaite JA, Klick B. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep* 2009; 32 (6): 779-790. doi: 10.1093/sleep/32.6.779.
25. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res* 2016; 95 (10): 1084-1092. doi: 10.1177/0022034516653743.
26. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res* 2013; 36: 985-995. doi: 10.1038/hr.2013.70.
27. National Heart, Lung and Blood Institute. Cardiovascular and sleep-related consequences of temporomandibular disorders. 2001; [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/workshops/tmj\\_wksp.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/workshops/tmj_wksp.pdf).
28. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43 (1): 1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
29. Kobayashi D, Takahashi O, Deshpande GA, Shimbo T, Fukui T. Relation between metabolic syndrome and sleep duration in Japan: a large scale cross-sectional study. *Intern Med* 2011; 50 (2): 103-107. doi: 10.2169/internal-medicine.50.4317.
30. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3242-3250. doi: 10.1210/jc.2009-0483.
31. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (11): 5762-5771. doi: 10.1210/jc.2004-1003.
32. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141 (11): 846-850. doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
33. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care* 2002; 8 (15 Suppl): S383-91.
34. Xiong H, Li W, Li J, Fang W, Ke J, Li B, et al. Elevated leptin levels in temporomandibular joint osteoarthritis promote proinflammatory cytokine IL-6 expression in synovial fibroblasts. *J Oral Pathol Med* 2019; 48 (3): 251-259. doi: 10.1111/jop.12819.
35. Lopes EBP, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune contributions to osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15 (6): 593-600. doi: 10.1007/s11914-017-0411-y.
36. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (1): 9-21. doi: 10.1002/art.39842.
37. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Töyry J, Collin P, Koivisto AM, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 Sep; 90 (3): 299-305. doi: 10.1067/moe.2000.107536.
38. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res* 2013; 36 (11): 985-995. doi: 10.1038/hr.2013.70.
39. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, Buijs R. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; 52 (11): 2652-2656. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2652.
40. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2009; 32 (6): 760-766. doi: 10.1093/sleep/32.6.760.
41. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders; physiological aspects, "from-mice-to-man". *Scand Cardiovasc J* 2001; 35 (3): 163-172.
42. Maixner W, Fillingim R, Kincaid S, Sigurdsson A, Harris MB. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom Med* 1997; 59 (5): 503-11. doi: 10.1097/00006842-199709000-00007.
43. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321 (7255): 199-204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4811>

## Factores psicosociales y formación académica. Percepción de residentes y profesores

### Psychosocial factors and academic training. Resident and teachers perception.

Martín Acosta-Fernández,<sup>1</sup> María de los Ángeles Aguilera-Velasco,<sup>2</sup> Teresa Margarita Torres-López,<sup>3</sup> Blanca Elizabeth Pozos-Radillo<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La formación académica de médicos residentes es un proceso educativo-laboral en el que se enfrentan factores psicosociales de riesgo que pueden afectar su salud.

**OBJETIVO:** Analizar los factores psicosociales de riesgo que enfrentaron los residentes durante su primer año de formación, identificar los contextos y situaciones más recurrentes de exposición y las temáticas asociadas con la implementación del programa operativo.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio cualitativo interpretativo, con seguimiento, análisis de contenido y temático de residentes y profesores, realizado de marzo de 2019 a febrero de 2020. Se utilizó como referente la Norma Oficial Mexicana NOM-035-STPS-2018. Se realizaron entrevistas en profundidad.

**RESULTADOS:** Participaron 11 residentes (5 mujeres y 6 hombres), con edad promedio de 26.5 años, solteros y foráneos respecto a la subsección médica donde se realizó el estudio, y 2 profesores, un hombre (titular) y una mujer (adjunta), con edad promedio de 40 años, casados, con vivienda en la misma ciudad de localización de la subsección. Residentes y profesores identificaron en los dominios carga de trabajo y relaciones sociales en el trabajo los contextos y situaciones más recurrentes de exposición a factores psicosociales de riesgo. Destacaron las temáticas: condiciones adversas para la formación, uso instrumental de los residentes, violencia y desatención y descuido de la salud.

**CONCLUSIONES:** Las percepciones de ambos grupos describieron un contexto y situaciones recurrentes de exposición repetitiva, sistemática y constante a factores psicosociales de riesgo y temáticas que destacaron un entorno organizacional no favorable para la formación académica.

**PALABRAS CLAVE:** Educación de posgrado en medicina; residencia médica; medicina interna; investigación cualitativa.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Resident academic training is an educational-labour process in which they face psychosocial risk factors that can affect their health.

**OBJECTIVE:** To analyse the psychosocial risk factors faced by the residents during their first year of training, to identify the most recurrent contexts and situations of exposure and the themes associated with the implementation of the academic-operational program.

**MATERIALS AND METHODS:** Interpretive study with content monitoring, content and thematic analysis of residents and teachers, done from March 2019 to February 2020. Mexican Official Standard NOM-035-STPS-2018 was used as a reference.

**RESULTS:** There were included 11 residents (5 women and 6 men), with mean age of 26.5 years, single and foreigner about the medical campus where study was done, and 2 professors, a man (head) and a woman (adjuvant), with mean age of 40 years, married, living in the same city of the campus. Residents and teachers identified

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias de la Salud en el Trabajo. Centro Universitario de Ciencias Económico Administrativas.

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias de la Salud en el Trabajo.

<sup>3</sup> Doctora en Antropología Social.

<sup>4</sup> Doctora en Psicología de la Salud. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 30 de septiembre 2020

**Aceptado:** 2 de mayo 2021

#### Correspondencia

Martín Acosta-Fernández  
martin.acosta@cucea.udg.mx

**Este artículo debe citarse como:**

Acosta-Fernández M, Aguilera-Velasco MA, Torres-López TM, Pozos-Radillo BE. Factores psicosociales y formación académica. Percepción de residentes y profesores. Med Int Méx 2022; 38 (1): 51-66.

the most recurrent contexts and situations of exposure to psychosocial risk factors in the domains of workload and social relations at work. The themes stood out: adverse conditions for training, instrumental use of residents, violence, inattention and health neglect.

**CONCLUSIONS:** Both groups' perceptions described a context and recurrent situations of repetitive, systematic and constant exposure to psychosocial risk factors and themes that highlighted an unfavourable organizational environment for academic training.

**KEYWORDS:** Graduate medical education; Medical residency; Internal medicine; Qualitative research.

## ANTECEDENTES

La formación académica de los médicos residentes puede ser analizada desde lo normativo, lo organizacional, lo académico y lo psicosocial. Los tres primeros enfoques están más orientados a lo educativo, mientras que el psicosocial encuadra a la formación académica de los médicos residentes como un escenario donde convergen tanto lo educativo como lo laboral. En todos los enfoques figuran como protagonistas los residentes y los docentes.

El Sistema Nacional de Residencias Médicas es regulado, para su organización y funcionamiento, por la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA3-2012,<sup>1</sup> Educación en Salud, el Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM)<sup>2</sup> y el Código de bioética para el personal de salud.<sup>3</sup>

Con respecto a lo organizacional, la relación docente-alumno provee a los residentes de los supuestos fundamentales, valores, comportamientos, normas y artefactos propios de la cultura médica. Y, mediante el clima, de las prácticas institucionales que se expresan en formas de comunicación, gestión de conflictos,

liderazgo y sistemas de reconocimiento que caracterizarán su formación académica.<sup>4</sup> Asimismo, los residentes comparten responsabilidad con los docentes en el ejercicio de actos de gestión médica y administrativa en los diferentes servicios por los que rotan en atención a las necesidades y demandas de salud de los pacientes.<sup>5</sup>

En lo académico, el aprendizaje de la medicina reclama de los residentes una inmersión en un ambiente educativo clínico que troquelará su ser, sentir, pensar, decir y hacer como médicos especialistas. Sea por lo que representa el hospital, los intercambios entre ellas y ellos con sus docentes (currículum oculto),<sup>6</sup> o por el exceso del trabajo asistencial que les acercará a lo administrativo y les alejará de lo académico.<sup>7</sup>

Las condiciones psicosociales que surgen durante la formación académica de los médicos residentes integran dimensiones normativas, organizacionales y académicas, se manifiestan en el programa operativo en el que los residentes, como estudiantes y trabajadores<sup>8</sup> se enfrentan a exigencias psicológicas y formas de organización, conocidas como factores psicosociales de riesgo, que se expresan mediante la interacción del ambiente físico del trabajo, los factores



propios de la actividad, la manera en cómo se organiza el tiempo de trabajo, el liderazgo y las relaciones sociales y el entorno organizacional.<sup>9</sup> Exposiciones repetitivas, sistemáticas y constantes, en tiempo e intensidad, a factores psicosociales de riesgo pueden ocasionar daños en la salud física y mental de quien las percibe y enfrenta.

Para Lifshitz las condiciones normativas, organizacionales, educativas y psicosociales más recurrentes en la formación académica de los médicos residentes en México son: códigos disciplinares inadecuados, sedes con organización castrense, predominio de las actividades asistenciales sobre las académicas, abandono de alumnos en las unidades médicas por parte de las instituciones de educación superior, asignación de tareas extra-curriculares a los residentes que no se corresponden con lo médico, prácticas clínicas sin observación, horarios excesivos, escasas horas de sueño, fractura de la vida familiar y social, maltrato, violencia y acoso psicológico.<sup>6</sup> Con base en lo anterior, en este trabajo se buscó conocer qué condiciones psicosociales se manifestaban en residentes de primer año de la especialidad de medicina interna.

Se realizó una investigación cualitativa basada en los modelos “demanda-control-apoyo social”<sup>10</sup> y “equilibrio esfuerzo-recompensa”<sup>11</sup> con el propósito de analizar a la formación académica de los médicos residentes como un proceso educativo-laboral (programa académico y programa operativo) y conocer las percepciones de residentes y profesores de medicina interna con respecto a la exposición de los primeros a factores psicosociales de riesgo durante su primer año de formación académica.

Se decidió realizar el estudio con residentes de la especialidad de medicina interna, tanto por oportunidad en el contacto con los participantes, como por la prevalencia de síndrome de desgaste

profesional<sup>12</sup> reportado con una prevalencia del 76%, una de las tasas más altas de agotamiento por número de horas trabajadas (55.3%) y probabilidad de muerte por suicidio.<sup>13</sup> Otros residentes de esta misma población destacaron la nula o inexistente retroalimentación de los profesores, la prolongación de la jornada laboral y la alta responsabilidad que implica tener a su cargo pacientes hospitalizados graves, factores asociados con la aparición de síntomas depresivos.<sup>14,15</sup> Debido a que son pocos los estudios que consideran los puntos de vista de los docentes en torno a la exposición a factores psicosociales de riesgo presentes en el proceso educativo-laboral de las residencias médicas, se decidió incluir también a esa población.<sup>16</sup>

Se implementó el modelo “demanda-control-apoyo social” que identifica, describe y analiza las condiciones psicosociales y los posibles riesgos a la salud por el trabajo. Mientras que el modelo “equilibrio esfuerzo-recompensa” analiza la correspondencia entre el esfuerzo físico y psicológico realizado en el trabajo, las retribuciones económicas o sociales proporcionadas al trabajador y su sentimiento de pertenencia a la organización.

Considerando a la formación académica de los médicos residentes un proceso educativo-laboral nos preguntamos: ¿cómo perciben los residentes de medicina interna la exposición a factores psicosociales de riesgo durante su primer año de formación académica y cómo la perciben sus profesores?

El objetivo de este trabajo fue analizar los factores psicosociales de riesgo que enfrentan los residentes durante su primer año de formación para:

- a. Identificar y describir los contextos y situaciones más recurrentes de exposición a factores psicosociales de riesgo de los residentes.

- b. Conocer las diferencias o semejanzas en la percepción de exposición a factores psicosociales de riesgo entre residentes y profesores.
- c. Identificar, describir y analizar las temáticas asociadas con la implementación del programa académico y programa operativo.
- d. Demostrar la importancia de encuadrar a la formación académica de los médicos residentes como un escenario educativo-laboral y caracterizarlo como un proceso de trabajo susceptible de intervenciones que privilegien la menor exposición posible a factores psicosociales de riesgo de los residentes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio interpretativo, seguimiento y análisis de contenido y temático efectuado con residentes de medicina interna y profesores de una institución pública para conocer su percepción respecto a la exposición de residentes a factores psicosociales de riesgo durante su formación académica de los médicos residentes.

La selección de participantes fue propositiva (se eligió entre sujetos posibles con la característica residente de medicina interna y profesor), secuencial (el tamaño de la muestra se decidió hasta lograr la saturación de información) y de cadena (cada participante nos remitió a otro más).<sup>17</sup> Se usó solo un criterio de inclusión; para residentes: formar parte de una misma generación y, para docentes, haber fungido como profesores de los residentes entrevistados.

Se diseñaron dos guías de entrevista sobre la exposición a factores psicosociales de riesgo, una para residentes y otra para profesores. Se realizaron 13 entrevistas en profundidad.

El análisis se realizó acorde con las fases establecidas por Vaismoradi y colaboradores,<sup>18</sup> quienes definen al análisis de contenido como “la posibilidad de hallar un tema basado en su frecuencia de ocurrencia” y al análisis temático como “la interpretación integrativa del contenido manifiesto y latente”.

1. Familiarización con los datos: Todas las entrevistas fueron transcritas literalmente y se conformaron 13 documentos. Se identificaron fragmentos de texto que expresaran formas de percibir, pensar, sentir y actuar de los entrevistados con respecto a la exposición a factores psicosociales de riesgo de los residentes durante su formación académica.
2. Generación de categorías o códigos iniciales: Se elaboró un listado de códigos teóricos basado en las dimensiones psicosociales que integran la Guía de Referencia III de la Norma Oficial Mexicana NOM-035-STPS-2018.
3. Para el análisis de contenido.
  - a. Identificación de situaciones, relaciones y comportamientos de exposición a factores psicosociales de riesgo.
  - b. Agrupación, clasificación y listado de los testimonios por dimensión, dominio y subcategoría con base en la NOM-035-STPS-2018. **Cuadro 1**
  - c. Descripción, comparación y listado por dimensiones, dominios y subcategorías por grupo de las tendencias de contenido con respecto a contextos y situaciones más recurrentes de exposición a factores psicosociales de riesgo. **Cuadro 2**
4. Para el análisis temático.



**Cuadro 1.** Número y porcentajes por categoría, subcategoría y dominio y número de testimonios de residentes y profesores de medicina interna por dimensión para factores psicosociales de riesgo durante la formación académica de médicos residentes

Categoría	Subcategoría	Dominio	Dimensiones	Núm. de testimonios		Total	
				Residente de medicina interna	Profesor de medicina interna		
Factores psicosociales de riesgo durante la formación académica de médicos residentes (732) 100%	Ambiente de trabajo (23) 3.1%	Condiciones en el ambiente de trabajo (23) 3.1%	Condiciones peligrosas e inseguras	2	0	2	
			Condiciones deficientes e insalubres	21	0	21	
	Factores propios de la actividad (342) 46.7%	Carga de trabajo (262) 35.8%	Trabajos peligrosos	Trabajos peligrosos	0	0	0
				Cargas cuantitativas	65	34	99
				Ritmos de trabajo acelerado	4	4	8
				Carga mental	2	7	9
				Cargas psicológicas emocionales	9	11	20
				Cargas de alta responsabilidad	50	13	63
				Cargas contradictorias o inconsistentes	48	15	63
				Falta de control y autonomía sobre el trabajo	12	10	22
				Limitada o nula posibilidad de desarrollo	26	1	27
				Organización del tiempo de trabajo (76) 10.4%	Falta de control sobre el trabajo (80) 10.9%	Insuficiente participación y manejo del cambio	Insuficiente participación y manejo del cambio
	Limitada o inexistente capacitación	23	8				31
	Jornadas de trabajo extensas	30	14				44
	Influencia del trabajo fuera del centro laboral	24	3				27
	Influencia de las responsabilidades familiares	4	1				5
	Liderazgo y relaciones sociales en el trabajo (266) 36.3%	Liderazgo (104) 14.2%	Relaciones en el trabajo (64) 8.7%	Escasa claridad de funciones	34	6	40
				Características del liderazgo	58	6	64
				Relaciones sociales en el trabajo	43	11	54
				Deficiente relación con los colaboradores	8	2	10
				Violencia laboral	74	24	98
				Escasa o nula retroalimentación del desempeño	10	0	10
	Entorno organizacional (25) 3.4%	Reconocimiento del desempeño (21) 2.9%	Insuficiente sentido de pertenencia e inestabilidad (4) 0.5%	Escaso o nulo reconocimiento y compensación	10	1	11
Limitado sentido de pertenencia				0	0	0	
Inestabilidad laboral				4	0	4	
Total				561	171	732	

**Cuadro 2.** Tendencias de contenido por grupo, subcategoría, dominio y dimensiones para factores psicosociales de riesgo durante la formación académica de médicos residentes

Grupo	Subcategoría	Dominio	Dimensiones	Testimonios		
				Núm.	%	
Residente de medicina interna	Factores propios de la actividad (239) 46.7%	Carga de trabajo (178) 32%	Cargas cuantitativas	65	12	
			Cargas de alta responsabilidad	50	8.9	
			Cargas contradictorias o inconsistentes	48	8.6	
	Liderazgo y relaciones sociales en el trabajo (217) 39%	Liderazgo (92) 16%	Características del liderazgo	58	10	
			Relaciones en el trabajo (125) 22%	Relaciones sociales en el trabajo	43	7.7
				Violencia laboral	74	13
Profesor de medicina interna	Factores propios de la actividad (103) 60%	Carga de trabajo (84) 49%	Cargas cuantitativas	34	20	
			Cargas de alta responsabilidad	13	7.6	
			Cargas contradictorias o inconsistentes	15	8.8	
	Organización del tiempo de trabajo (18) 11%	Jornada de trabajo (14) 8.2%	Jornadas de trabajo extensas	14	8.2	
			Liderazgo (12) 7%	Características del liderazgo	6	3.5
				Relaciones en el trabajo (37) 22%	Relaciones sociales en el trabajo	11
		Violencia laboral	24		14	

- a. Búsqueda de temas: En cada documento primario se identificaron y seleccionaron fragmentos de texto que manifestaran temáticas de actividades, comportamientos y situaciones relacionadas con el desarrollo del programa operativo durante la formación académica de los médicos residentes.
- b. Delimitación, denominación y descripción de temas y subtemas.

**Cuadro 3**

- 5. Elaboración del reporte final: se redactó un reporte de los testimonios de los entrevistados vinculados con el trabajo operativo de los residentes.

La NOM-035-STPS-2018 cuenta con cinco guías de referencia y establece lineamientos para el diagnóstico de seguridad y salud en el trabajo, medidas de prevención y acciones de control, políticas de prevención para el desarrollo e implementación de una cultura de trabajo digno y decente, y para la mejora continua de las condiciones de trabajo.

Para el análisis de datos se utilizó el programa Atlas.ti® v.8.4.3. Se consiguieron 732 testimonios alusivos a exposición a factores psicosociales de riesgo. Se calculó número y porcentaje total y grupal de testimonios por categoría, subcategoría, dominio y dimensiones.

Se evaluó la consistencia del análisis por la capacidad interpretativa de la codificación teórica,



por la similitud en la identificación de temáticas entre investigadores,<sup>19</sup> su significado en el contexto y su posibilidad de transferencia.<sup>20</sup>

### Aspectos éticos

Se observó la Ley General de Salud (2018) en lo relativo a la Investigación para la Salud. Artículos 96 numeral I y 100 numeral IV, referentes al conocimiento de procesos psicológicos en los seres humanos y al consentimiento informado. Se presentaron objetivos, confidencialidad de la información y derecho a retirarse del estudio

voluntariamente. El proyecto fue evaluado y aprobado por las Comisiones de Investigación y Ética de Investigación de la institución de adscripción de los investigadores con registro CI/076/015.

### RESULTADOS

Participaron 11 residentes de un total de 14 posibles. Cinco mujeres y seis hombres, edad promedio de 26.5 años, solteros y foráneos respecto a la subselección médica donde se realizó el estudio. Dos profesores, un hombre (titular)

**Cuadro 3.** Líneas temáticas, sub-temas y testimonios de residentes y profesores de medicina interna (continúa en la siguiente página)

Línea temática	Sub-tema	Testimonios
Condiciones adversas para una formación académica de calidad	Estado físico de las instalaciones	“Cuando conocimos la clínica, vimos que está mal cuidada. No hay muchos servicios, no hay material, no hay personal. Y pensé: “si éste es el lugar en donde vamos a hacer la residencia, no podremos hacer mucho”. (E10;H)
		“La mayoría de los hospitales de zona están pasando por una crisis económica. No se cuenta con las mejores instalaciones ni con los mejores recursos; con muy poco se quiere hacer mucho”. (PAd)
	Áreas de descanso	No se tiene un área exclusiva para descansar de mujeres y de hombres como debería de ser. Era una nada más y tenía solo seis camas para los más de 30 residentes e internos por guardia”. (E8;M)
		“El programa también dice que el residente debe tener cierto descanso, pero bueno, en la práctica eso ha sido un problema. Pues en el hospital no hay un espacio adecuado para que los residentes puedan dormir un rato”. (PT)
	Áreas y equipo de trabajo	“Pues no se tenían áreas para trabajar en ninguno de los servicios. Medicina interna era el único que tenía mesa. Al final, los últimos 2 meses, ya tuvimos un área donde trabajar con sillas y con mesa”. (E7;M)
		“No tienen hojas donde hacer sus ingresos, no hay impresoras. Ellos traen sus propias laptop para hacer sus ingresos, porque si no, pues sería imposible el tener material con que trabajar. Hay dos máquinas de escribir, pero sin cintas. Sí, hay mucha carencia de recursos en ese aspecto”. (PAd)
Carencia de aulas	“Hemos tomado clases en la biblioteca, sentados frente a una computadora en una pantalla de 14 pulgadas y platicando bajito para no molestar”. (E1;H)	
	“Solo hay un auditorio, generalmente lo ocupa enfermería o trabajo social. Entonces muchas veces teníamos que posponer las clases porque no teníamos un lugar dónde recibir la clase”. (E6;H)	
	“Es muy difícil, porque hay que bajar con el de enseñanza para que nos aparte una semana antes el aula. Y muchas veces ya está apartada para otro evento. En todos los servicios pasa lo mismo, porque no tenemos un lugar fijo para tener clases”. (E10;H)	
		“Que se tenga la disponibilidad de aulas para poder dar las clases aquí es un problema frecuente.” (PAd)

**Cuadro 3.** Líneas temáticas, sub-temas y testimonios de residentes y profesores de medicina interna (continúa en la siguiente página)

Línea temática	Sub-tema	Testimonios
Entorno de enseñanza-aprendizaje	Desvinculación universidad-hospital	“Creo que la universidad debería de preocuparse más por el aspecto de la formación académica de sus residentes. Al menos con nosotros, solo hubo acercamiento cuando hicimos un escrito para ellos y para la delegación de cómo estaban las cosas en el hospital. Vinieron, pero no más se lavaron las manos, ya no volvieron; todo sigue igual”. (E5;M)
		“La representante de universidad (...) vino al hospital y vio todas las carencias que había y se sorprendió; dijo que no estaba enterada. Se supone que las sedes deben cumplir ciertos requisitos para recibir estudiantes y el hospital no los cumple”. (E7;M)
		“Estamos muy desvinculados. Yo diría que ése es quizá uno de los problemas más importantes. La universidad tiene muchos recursos bibliográficos, tiene muchos cursos, pero nunca nos ponen en la mesa todo lo que se pueda ofrecer para que el alumno tenga más herramientas”. (PT)
		“La universidad está muy alejada de nuestros médicos, solo le interesan cuando se inscriben, ahí se acaba el contacto. Ofrece muy poco apoyo; su colaboración es mínima. Tanto para mí como profesor y mucho menos para ellos como alumnos”. (PT)
	Programa académico	“No había un sistema bien establecido de clases. No había un calendario bien estipulado, las clases eran a demanda. Eso es algo negativo”. (E2;H)
		“En la mañana el único que nos apoyaba era nuestro profesor titular. Pero tenía mucha consulta y pacientes hospitalizados. Iniciábamos clase sin él y se integraba cuando podía. Nadie de los demás doctores lo apoyaba con las clases”. (E11;M)
	Poca participación de médicos adscritos en la docencia	“Sí hay un programa académico, el PUEM, pero sin planeación didáctica. Entonces eso, y no existir, es prácticamente lo mismo”. (PT)
		“Pocos médicos se preocupan, van y nos coordinan. Otros, solamente van y nos escuchan. Ellos no aportan nada de su experiencia”. (E6;M)
		“A la mayoría de los médicos de base no les importa enseñar, me parece que se lavan las manos y dicen: ‘que ellos lo resuelvan’. Eso es algo que yo creo que está mal”. (E3;H)
		“El equipo docente siempre ha sido reducido, faltaría que también se involucrara más el médico de base. Algunos no lo hacen por la carga de trabajo. Otros porque no les interesa”. (PT)
Uso inapropiado de las jerarquías	“No todos los adscritos participan en la formación del residente, no hay reciprocidad”. (PAd)	
	“Una ocasión pedí apoyo a una enfermera para sacar una muestra de sangre. Y me dijo: ‘no se confunda doctor, yo no saco muestras’. El adscrito, nada más por jerarquía, me dijo: ‘¡tú lo tienes que hacer!’”. (E9;H)	
		“En primer año los residentes se topan con personalidades difíciles y autoritarias, para quienes las jerarquías son importantes, pero abusan de esa situación”. (PT)



**Cuadro 3.** Líneas temáticas, sub-temas y testimonios de residentes y profesores de medicina interna (continúa en la siguiente página)

Línea temática	Sub-tema	Testimonios
Uso instrumental de los residentes	Mano de obra	“Siento que nosotros, todo mundo lo sabe, somos mano de obra barata. Con nosotros cubren todo lo que los demás no hacen. Uno trabaja por todas las personas que no contratan”. (E6;M)
		“Hablando específicamente de este hospital, sin residentes y sin internos yo no sé cómo funcionaría”. (E2;H)
		Te tratan como si fueras un obrero, no como un médico”. (E2;H)
		“Honestamente, si no estuvieran los muchachos, los residentes o los médicos internos, la capacidad de trabajo sería difícil para la institución. Digamos que son, sonará feo, mano de obra barata. Sin ellos será difícil que los procesos que debe llevar el hospital se lleven a cabo”. (PT)
		“El residente en el primer año tiene poco tiempo para estudiar. La carga de trabajo, al menos en instituciones como ésta, es mucha y no se dedica de pleno a lo académico”. (PAd)
Violencia	Acoso	“El jefe de servicio tenía la particularidad de la humillación pública. Su filosofía era cortar una cabeza por promoción. Agarraba de bajada a alguien que hizo algo mal y lo exponía todo el tiempo para atemorizar a los demás”. (E6;H)
		“Yo creo que bajo ninguna razón es justificable el acoso y menos que venga de digamos ‘gente culta’; de los propios jefes”. (PT)
	Hostigamiento	“En la entrega de guardia, el jefe del servicio se va sobre residentes e internos, parejo. Nos grita groserías y nos reclama sobre cosas que no nos corresponden a nosotros”. (E11;M)
		“Hay personal con el que los residentes batallan mucho. Son personas con una actitud que no es de cooperación. Es de todo el tiempo achacarles que todo lo malo que sucede en el hospital es por su culpa”. (PT)
	Maltrato	“En nuestro primer día, el jefe de enseñanza estaba despidiendo a los que se iban a R2. Volteó y nos dijo: ‘¿Ah, ustedes son los nuevos? ¡Vengan!’ Hizo una señal para que los R2 se retiraran. Iban a recoger las botellas que había en la mesa, y él dijo: ‘¡Déjenlas ahí!’ Y nos dijo: ‘¡Ustedes, limpien!’ Nos pusimos a recoger la basura, a mover las máquinas y dijo: ‘Ahora sí, ¿ya entendieron que, como nuevos, cuál es su papel?’”. (E8;M)
		“Los adscritos permitimos ese tipo de cosas, cuando vemos alguna falta de respeto al residente, pues nos quedamos callados” (PAd).

**Cuadro 3.** Líneas temáticas, sub-temas y testimonios de residentes y profesores de medicina interna (continuación)

Línea temática	Sub-tema	Testimonios
Desatención y descuido de la salud de los residentes	Sin programas de atención	“Yo no recuerdo que jamás nos dijeran algo o que nos ofrecieran ir con psiquiatra, con psicólogo, ni nada. De hecho, a nadie. No, a nadie de mis compañeros, ni a mí”. (E1;H)
		“No hay un programa específicamente diseñado para la detección oportuna o preventiva de estrés o problemas de depresión mayor, no, no lo hay. Yo diría que a través del tiempo ha sido así, y lo hemos visto como algo normal”. (PT)
	Daños a la salud	Es el <i>burnout</i> lo que poco a poco acaba con tu paciencia. Y aunque muchas veces quería renunciar, no puedes dejar de ir al hospital”. (E5;M)
		Es un cansancio horrible, muchas veces me he sentido muy ansiosa, Tanto, que quiero salir corriendo”. (E7;M)
	Comportamientos de autocuidado	“Cuando se es residente, como que tiende uno a deprimirse. Sentimos que todo mundo está en contra nuestra. Termina esa etapa y sí, lo ve uno muy diferente. Es malo, pero uno dice: ‘me sirvió, finalmente aprendí’”. (PAd)
		“Los primeros cuatro o cinco meses, por el tiempo que estaba en el hospital, comía solo un alimento al día. Era dar prioridad a las actividades académicas y no a comer”. (E2;H)
		“Como que te acostumbras a no tomar agua, no te acuerdas, no tienes tiempo y muchas veces pues te dan infecciones de vías urinarias”. (E7;M)

E: entrevistado; M: mujer; H: hombre; PT: profesor titular; PAd: profesora adjunta.

y una mujer (adjunta), edad promedio 40 años, casados, con vivienda en la misma ciudad de localización de la subsede. En el **Cuadro 1** se expresa el número y porcentaje por categoría, subcategoría y dominio y número de testimonios por dimensión de residentes y profesores para factores psicosociales de riesgo durante la formación académica de los médicos residentes.

Los residentes y profesores identificaron y describieron dos tendencias de contenido con respecto a los contextos y situaciones más recurrentes a exposición a factores psicosociales de riesgo: a) factores propios de la actividad y b) liderazgo y relaciones sociales en el trabajo.

**Residentes**

a) Los factores propios de la actividad expresaron su predominio a través de altas cargas de trabajo (cuantitativas, de alta responsabilidad y contradictorias o inconsistentes) principal, pero no

únicamente, durante la realización de las guardias. Asimismo, por la cantidad de pacientes por atender, procedimientos a realizar y el número de actividades administrativas encomendadas. De igual forma, por percibir una alta responsabilidad sobre el estado de salud y número de pacientes a los que aún no se sentían capaces de atender con la calidad y claridad requerida sin el acompañamiento permanente de algún superior jerárquico. Y por enfrentar el dilema de privilegiar el cumplimiento de los requerimientos administrativos (por ejemplo: tener listo el censo de pacientes para la entrega de guardia) exigidos por el jefe de servicio, o ponderar la atención clínica de los pacientes que les restituyera su salud o preservara la vida.

b) El liderazgo y relaciones sociales en el trabajo se expresó por la percepción de un liderazgo que se caracterizó por no proveer apoyo y orientación sobre cómo organizar el trabajo o resolver los problemas que se les presentaron a los residentes



de medicina interna durante las guardias, sea por la ausencia, “la antipatía o no deseos de cooperación”<sup>a</sup> de algunos médicos adscritos, o por la comunicación no asertiva del jefe de servicio. Lo que, desde la perspectiva de los residentes, dio como resultado que les fueran atribuidas a ellos algunas de las insuficiencias de organización y mal funcionamiento del hospital y ello pudiera derivar en la exposición a situaciones y comportamientos de violencia verbal del jefe de servicio.

### Profesores

a) Los factores propios de la actividad expresaron su predominio a través de altas cargas de trabajo (cuantitativas, contradictorias o inconsistentes y de alta responsabilidad). Sin embargo, a diferencia de los testimonios expresados por los residentes, la carga cuantitativa de trabajo se atribuyó tanto a la mala planeación, mal funcionamiento e incapacidad de la institución para cubrir de manera oportuna y eficiente con la demanda de atención a los derechohabientes, como por una práctica recurrente de la institución para delegar y sobrecargar de trabajo operativo a los residentes.

Por otra parte, la carga de trabajo contradictoria e inconsistente se asoció con la falta de recursos (materiales, humanos y de medicamentos) que sufría la institución. Condición que comprometía, limitaba o impedía a los residentes el cumplimiento oportuno y efectivo de su responsabilidad de ofrecer una atención médica que preservara la salud y la vida de los pacientes.

b) El liderazgo y relaciones sociales en el trabajo se expresó por la percepción de relaciones sociales calificadas como autoritarias y poco respetuosas, comunicación tendiente a la descortesía, limitado o ausente apoyo social de médicos adscritos y el jefe de servicio, y situa-

ciones y comportamientos de exclusión hacia los residentes por parte de médicos adscritos, personal de enfermería y de camillería.

Una diferencia entre los testimonios de los residentes y los profesores fue que los profesores reportaron un valor relativo mayor que los residentes para la relación carga de trabajo con jornadas de trabajo extensas. Y la asociaron con la duración de las guardias (que consideraron “algo antididáctico y antinatural”<sup>b</sup>) y la consideraron una limitante para la dedicación a lo académico y generaba en los residentes cansancio físico y mental. **Cuadro 2**

Con base en las tendencias de contenido, se identificaron cinco líneas temáticas que reflejaron la relación entre la precariedad material y de recursos que enfrentaba el hospital, la desvinculación entre universidad y hospital, las implicaciones en la calidad de la formación académica y operativa, la condición de vulnerabilidad de los residentes y las afectaciones a su salud.

### Condiciones adversas para una formación académica de calidad

Los residentes y profesores señalaron al deterioro de la infraestructura y la escasez de recursos materiales y humanos en el hospital como un obstáculo que limitó la calidad de la formación académica de los médicos residentes.

Los testimonios de los residentes no se enfocaron a apreciaciones estéticas o de confort; apuntaron a carencias tan relevantes como no tener un aula con disponibilidad permanente para el desarrollo de sus clases, no contar con sillas donde sentarse para realizar sus notas o hacer una pausa y descansar. O, durante las guardias, no tener disponible una cama para dormir. Ca-

<sup>a</sup> Expresión literal de la profesora adjunta.

<sup>b</sup> Expresión literal del profesor titular.

rencias que motivaron a los residentes a hacerse cargo de gestionar un aula donde recibir sus clases, usar sus propias computadoras portátiles y, con su propio dinero, sufragar la compra de hojas de papel y tinta para imprimir sus notas. Para ambos casos, los residentes expresaron su desazón con expresiones como: “nos exigen mucho y recibimos muy poco”.

En consonancia con lo anterior, los profesores atribuyeron a la crisis económica que atravesaban los hospitales de zona como la causa de las malas condiciones e insuficiencia de recursos que se requieren para una formación académica de calidad de los residentes.

### Entorno de enseñanza-aprendizaje

Residentes y profesores coincidieron en que el entorno de enseñanza-aprendizaje estuvo marcado por la desorganización entre la universidad y el hospital, la no correspondencia entre las exigencias planteadas en el programa académico y el programa operativo, la incompatibilidad de la carga de trabajo con el rol docente y el desinterés para la docencia de algunos médicos de base.

Los residentes manifestaron situaciones relacionadas con lo que consideraron desconocimiento, desinterés y carencia de respaldo de su universidad para mejorar las condiciones adversas que enfrentaron durante su formación académica. La falta de estructura y continuidad del programa académico y, sobre todo, el menoscabo que representó el desinterés de algunos médicos adscritos por la formación académica.

La opinión de los docentes, con respecto a la desvinculación de la universidad y el hospital y la escasa participación de los médicos adscritos en la enseñanza-aprendizaje, fue más contundente y crítica. El profesor titular la describió como

una relación más interesada en la retribución económica (pago de matrícula) que en el desarrollo académico de los residentes. Mientras que la profesora adjunta recalcó la no reciprocidad de algunos médicos adscritos quienes, a pesar de delegar su responsabilidad de la atención de los pacientes en los residentes y, en consecuencia, pudieran tener tiempo disponible para la docencia, poco se interesaban por compartir sus conocimientos a sus residentes, pues no asistían a las sesiones de revisión bibliográfica o exposición de casos.

### Uso instrumental de los residentes

El uso instrumental refiere a privilegiar el rol del residente como trabajador y asignarle responsabilidades y funciones que le alejan de su papel y compromisos como estudiante. Sea a través de la sobrecarga de trabajo, la duración y extensión de las jornadas laborales y para cubrir la carencia de personal en la unidad médica receptora.

Los residentes manifestaron ser tratados como mano de obra barata y afirmaron que, sin su participación, era difícil que el hospital funcionara. Así como un sentimiento de no ser reconocidos ni por su esfuerzo, ni en su persona. Situación y comportamientos que fueron ratificados por los profesores.

### Violencia

Como ya se mencionó en el análisis de contenido, la violencia se identificó como uno de los riesgos psicosociales mayormente percibidos, tanto por los residentes como por los profesores. Desde el punto de vista temático, destacaron las modalidades en las que hubo violencia; acoso, hostigamiento y maltrato psicológico o verbal. Sin embargo, los profesores reconocieron que era un problema que muchas veces es visto como normal e inherente a la formación académica.



### Desatención y descuido de la salud de los residentes

Como resultado de las cargas excesivas de trabajo y la violencia, los entrevistados refirieron las afectaciones que ello trajo para los residentes en su salud. Destacaron testimonios que nos permitieron comprobar la ausencia de programas de promoción o prevención de la salud de los residentes. Asimismo, testimonios que reflejaron características de la cultura y algunos hábitos frecuentes durante la formación médica, como el estigma para quien manifestaba sentirse enfermo; generalmente interpretado como un signo de debilidad. Por otra parte, destacó la imposibilidad o renuncia al autocuidado de la salud, si bien atribuible a las excesivas cargas de trabajo, aunque instalado como una práctica recurrente en los residentes.

## DISCUSIÓN

Considerar la formación académica de los médicos residentes un proceso educativo-laboral sitúa al médico residente en su rol de estudiante-trabajador, al profesor como educador y al hospital como escenario del proceso. Las percepciones en ambos grupos describen un contexto y situaciones recurrentes de exposición repetitiva, sistemática y constante a factores psicosociales de riesgo y temáticas que destacan un entorno organizacional no favorable para la formación académica.

Las situaciones de exposición a factores psicosociales de riesgo más reiteradas por ambos grupos son: carga de trabajo, con un efecto acumulativo similar en cargas cuantitativas, cargas de alta responsabilidad y cargas contradictorias o inconsistentes. Y se diferencian en el efecto sumativo de las características del liderazgo y su expresión en comportamientos de violencia percibidos por los residentes y, por los profesores, la asociación entre comportamientos de violencia y jornadas de trabajo extensas.

Con respecto a las temáticas, ambos grupos coincidieron en referir un entorno organizacional no favorable para la formación académica por: a) incumplimiento de las condiciones materiales y de funcionamiento exigibles por normativa a la subsección; b) atribuyeron las causas de la inoperancia del hospital a la carencia de recursos y su deficiente organización; c) criticaron la desvinculación entre la universidad y la institución de salud; d) ante las altas cargas de trabajo asociadas con la falta de recursos materiales y humanos, advirtieron la dificultad de cumplir con su compromiso por privilegiar y procurar la salud de los pacientes.

En lo que corresponde a los aspectos relacionados con la cultura médica y clima, destaca el uso instrumental de los residentes y su asociación con el uso inapropiado de la jerarquía y la emergencia de situaciones y comportamientos de violencia. Con respecto a lo académico, el predominio de actividades administrativas sobre las clínicas y, por último, la ausencia de una política de promoción de la salud y prevención de riesgos psicosociales y violencia en el trabajo para los residentes.

No conocemos de estudios cualitativos enmarcados en los modelos “demanda-control-apoyo social” y “equilibrio esfuerzo-recompensa” que analicen cómo perciben los médicos residentes de medicina interna su exposición a factores psicosociales de riesgo en su primer año de formación académica y cómo la perciben sus profesores. Sin embargo, en un estudio de análisis de contenido y análisis temático en residentes de diferentes especialidades y en sus profesores,<sup>16</sup> que buscó conocer las opiniones de ambos para prevenir el agotamiento, encontramos algunas coincidencias. Particularmente, en la falta de apoyo social, relaciones de trabajo inapropiadas, agotamiento del profesorado, altas cargas de trabajo, uso inapropiado de la jerarquía y sobrecarga de trabajo administrativo

como factores impulsores del agotamiento en los residentes. No obstante, nuestro estudio se diferencia en dos aspectos: *a)* no se busca prevenir un daño de origen psicosocial a la salud de los residentes. Nosotros ponderamos la identificación de las causas en la exposición a factores psicosociales de riesgo y así, procurar eliminar o disminuir al mínimo posible la exposición. De esa manera, privilegiamos las intervenciones en el proceso de trabajo y no en el fortalecimiento de la capacidad de adaptación del estudiante-trabajador a las condiciones adversas; *b)* en lo que respecta a asociar agotamiento e indisposición para la docencia de los médicos adscritos, los testimonios obtenidos lo atribuyen más al desinterés de éstos en colaborar con la formación académica de sus residentes.

En relación con las condiciones materiales y de funcionamiento del hospital y su efecto en las perspectivas de los residentes con respecto a su formación académica, hay estudios que identifican a la deficiente organización,<sup>21</sup> largas jornadas de trabajo, cargas de trabajo inconsistentes y la percepción de condiciones de incertidumbre<sup>22,23,24</sup> como algunos de los efectos de la inadecuada planeación y organización de las actividades académicas y operativas en los hospitales. En nuestro estudio encontramos datos similares, aunque consideramos la necesidad de señalar el uso instrumental de los residentes como una práctica institucional arraigada para solventar la falta de recursos humanos. Lo que, en consecuencia, genera una dependencia del hospital hacia los residentes<sup>25</sup> y en la exposición de éstos a altas exigencias de trabajo y pocos recursos para realizarlo.

Por otra parte, algunos estudios que reconocen en la carga de trabajo uno de los factores psicosociales de riesgo que más afectan la salud y el bienestar de los residentes sugieren la disminución en la carga horaria de las jornadas de

trabajo,<sup>26,27,28</sup> propuesta que acompañamos parcialmente. En nuestra opinión, esta disminución no resuelve el problema. Pues bajo los modelos “demanda-control-apoyo social” y “equilibrio esfuerzo-recompensa”, una acción aislada, como la sola disminución de la duración de las jornadas de trabajo, no libera a los residentes de la exposición acumulativa y sumativa a los factores psicosociales de riesgo asociados.

Otro planteamiento con el que manifestamos afinidad es la sugerencia de capacitación de los directivos y docentes involucrados en la formación de residentes en habilidades directivas, como liderazgo, manejo de conflictos y trabajo en equipos.<sup>28,29,30</sup> Pues igual pensamos que con ello se contribuiría a la instauración de una cultura de respeto<sup>31</sup> y uso adecuado de las jerarquías.

Para finalizar, también encontramos similitudes en el abandono de los comportamientos de autocuidado de los residentes.<sup>16</sup> Mas no acompañamos la idea de que ello esté ligado solo a un extravío en los afectados de esos hábitos, sino que consideramos que la fuente del problema está más en la ausencia en la institución de programas de promoción del bienestar que ofrezcan tiempo y espacio a los residentes para ello y enfatizen en el cuidado de su salud.

## CONCLUSIONES

Las percepciones de residentes y profesores describen condiciones materiales precarias y recursos materiales y humanos insuficientes que genera en los residentes: *a)* sentimientos de incertidumbre y adversidad con respecto a la calidad y eficacia de su formación académica; *b)* una exposición a exigencias de trabajo que no se corresponden con los recursos disponibles; *c)* violencia y maltrato, *d)* inexistencia de programas de cuidado y protección de su seguridad y salud.



Ningún estudio identifica a las “crisis económicas” y abandono presupuestal de los hospitales como la causa de los daños en la infraestructura, falta de mantenimiento, contratación de personal y adquisición de equipo, insumos y medicamentos, como condiciones que influyen de manera desfavorable en la formación académica de los médicos residentes.

Consideramos que el principal aporte teórico de este trabajo es el encuadre sólido y consistente de los modelos “demanda-control-apoyo social” y “equilibrio esfuerzo-recompensa”, desde los cuales se concibe a la formación académica de los médicos residentes como un proceso educativo-laboral; solo así es posible conocer las relaciones entre los factores psicosociales de riesgo y sus efectos acumulativos (entre dimensiones de un mismo dominio) y sumativos (entre dimensiones de distintos dominios).

Por otra parte, desde lo conceptual, nuestro estudio abona a vencer la resistencia a reconocer a los médicos residentes como estudiantes y como trabajadores. De persistir la conceptualización alumno-escuela, se impedirá reconocer la relación contractual y de subordinación trabajador-hospital de los residentes, e ignorar la exposición de éstos a factores psicosociales de riesgo por el trabajo, con lo que persistirá la omisión en el cuidado de su seguridad y su salud.

En un sentido práctico, y como consecuencia de lo anterior, los modelos teóricos utilizados y una conceptualización precisa, privilegian intervenciones situadas y específicas para los residentes centradas en el proceso de trabajo, ofrecen herramientas más concretas que contribuyen a exponer a los residentes al menor riesgo psicosocial posible.

Finalizamos con la certeza de que la especificidad de nuestros hallazgos no contradicen su consistencia y replicabilidad para sugerir

estudios en otros grupos y escenarios, pues están encuadrados en los modelos teóricos que alimentan a la NOM-035-STPS-2018; norma que reclama aplicabilidad en todo el territorio nacional y en todos los grupos laborales.

### Limitaciones

La escasez de estudios de corte cualitativo y basados en los modelos “demanda-control-apoyo social” y “equilibrio esfuerzo-recompensa” nos impidió una discusión más amplia y profunda. Asimismo, la especificidad del escenario y el número de participantes pueden considerarse las limitaciones a destacar. Sin embargo, es necesario precisar que justo ésa es la característica de estudios de corte cualitativo interpretativo.

### REFERENCIAS

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA3-2012. Educación en salud. Para la organización y funcionamiento de residencias médicas. [Internet]. 2018 Oct 23 [citado 2020 Ago 20] Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5544617&fecha=23/11/2018](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5544617&fecha=23/11/2018).
2. Universidad Nacional Autónoma de México. Plan Único de Especializaciones Médicas en Medicina Interna. [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 20]. Disponible en: <http://www.sidep.fmposgrado.unam.mx:8080/NoBorrar/recursos/programas/medinterna.pdf>.
3. Comisión Nacional de Bioética. Código de bioética para el personal de salud. [Internet]. 2002 [citado 2020 Ago 20] Disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/prof\\_salud/pdf/codigo\\_bioetica.pdf](http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/codigo_bioetica.pdf).
4. Hamui-Sutton A, Vives-Varela T, Gutiérrez-Barreto S, Castro-Ramírez S, Lavallo-Montalvo C, Sánchez-Mendiola M. Cultura organizacional y clima: el aprendizaje situado en las residencias médicas. *Inv Ed Med*. 2014; 3 (10): 74-84.
5. Fajardo-Ortiz G, Robledo H. Gestión de la atención médica, herramienta fundamental para médicos residentes. *Cir cir* 2018; 86: 71-78. DOI://dx.doi.org/10.24875/CIRU.M18000005.
6. Lifshitz A. Hacia un modelo de enseñanza clínica. *Med Int Méx* 2020; 36 (2).
7. Hamui A, Flores F, Gutiérrez S, Castro S, Lavallo C, Vilar P. Correlaciones entre las dimensiones de los ambientes clínicos de aprendizaje desde la percepción de los médicos residentes. *Gac Med Mex* 2014; 150: 144-53.

8. Diario Oficial de la Federación. Ley Federal del Trabajo. [Internet]. 2018 Oct 23 [citado 2020 Ago 24] Disponible en: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/125\\_020719.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/125_020719.pdf).
9. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-035-STPS-2018, Factores de riesgo psicosocial en el trabajo: Identificación, análisis y prevención. [Internet]. 2018 Oct 23 [citado 2020 Ago 20] Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018).
10. Karasek R, Theorell T. Healthy Work. Stress, productivity, and the construction of working life. En: Ministerio de la Protección Social. Bateria para la evaluación de factores de riesgo psicosocial. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2010. 402 p.
11. Siegrist J. Effort-reward imbalance at work: Theory, measurement and evidence. En: Ministerio de la Protección Social. Bateria para la evaluación de factores de riesgo psicosocial. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2010. 402 p.
12. Balcázar-Rincón LE, Montejo-Fraga LF, Ramírez-Alcántara YL. Prevalencia del síndrome de desgaste profesional en médicos residentes de un hospital de Mérida, Yucatán, México. *Aten Fam* 2015; 22 (4): 111-114. DOI:10.1016/S1405-8871(16)30064-5.
13. Edmondson EK, Kumar AA, Smith. Creating a Culture of Wellness in Residency. *Acad Med* 2018; 93 (7): 966-8. doi: 10.1097/ACM.0000000000002250.
14. Pereira-Lima K, Gupta RR, Guille C, Sen S. Residency program factors associated with depressive symptoms in internal medicine interns: A prospective cohort study. *Acad Med* 2019; 94 (6): 869-75. doi: 10.1097/ACM.0000000000002567.
15. Krug MF, Golob AL, Wander PL, Wipf JE. Changes in resident well-being at one institution across a decade of progressive work hours limitations. *Acad Med* 2017; 92 (10): 1480-4. doi: 10.1097/ACM.0000000000001675.
16. Ironside K, Becker D, Chen I, Daniyan A, Kian A, Saheba N, Hollander R. Resident and faculty perspectives on prevention of resident burnout: A focus group study. *Perm J* 2019; 23: 18-185. doi: 10.7812/TPP/18-185.
17. Martínez-Salgado C. El muestreo en investigación cualitativa. Principios básicos y algunas controversias. *Ciênc. Saúde Colet*. [Internet]. 2012 [consultado el 14 de febrero del 2020]; 17; 3: 613-619. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000300006>.
18. Vaismoradi M, Turunen H, Bondas T. Content analysis and thematic analysis: Implications for conducting a qualitative descriptive study. *Nurs Health Sci* 2013; 15 (3): 398-405. doi: 10.1111/nhs.12048.
19. Mieles MD, Tonon G, Alvarado SV. Investigación cualitativa: el análisis temático para el tratamiento de la información desde el enfoque de la fenomenología social. *Univ Humanist* [Internet]. 2012; [consultado el 12 de febrero del 2020]; 74: 195-225.
20. Leininger M. Criterios de evaluación y crítica de los estudios de investigación cualitativa. En: Morse JM, editora. *Asuntos críticos en los métodos de investigación cualitativa*. Medellín: Universidad de Antioquia; 2003. p. 114-137.
21. Economou C, Giorno C. Improving the performance of the public health care system in Greece. *OECD Economics Department Working Papers*, No. 722. Paris: OECD Publishing; 2009. 42 p. DOI:10.1787/221250170007.
22. Msaouel P, Keramaris NC, Tasoulis A, Kolokythas D, Syrmos N, Pararas N, Thireos E, Lionis C. Burnout and training satisfaction of medical residents in Greece: Will the European work time directive make a difference? *Hum Resour Health* 2010; 8: 16. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-8-16>.
23. Panagopoulou E, Montgomery A, Benos A. Burnout in internal medicine physicians: Differences between residents and specialists. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 195-200. doi: 10.1016/j.ejim.2005.11.013.
24. Anagnostopoulos F, Demerouti E, Sykioti P, Niakas D, Zis P. Factors associated with mental health status of medical residents: a model-guided study. *J Clin Psychol Med Settings* 2015; 22 (1): 90-109. doi: 10.1007/s10880-014-9415-2.
25. Zis P, Anagnostopoulos F, Sykioti P. Burnout in Medical Residents: A Study Based on the Job Demands-Resources Model. *ScientificWorldJournal* 2014: 1-11. doi: 10.1155/2014/673279.
26. Prieto-Miranda SE, Jiménez-Bernardino CA, Cázares-Ramírez G, Vera-Haro MJ, Esparza-Pérez RI. Jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes en un hospital de segundo nivel. *Med Int Méx* 2015; 31: 669-79.
27. Beltempo M, Clement K, Lacroix G, Bélanger S, Julien AS, Piedboeuf B. Association of resident duty hour restrictions, level of trainee, and number of available residents with mortality in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol* 2018; 35 (9): 911-18. doi: 10.1055/s-0038-1627442.
28. Schumacher DJ, Slovin SR, Riebschleger MP, Englander R, Hicks PJ, Caraccio C. Perspective: beyond counting hours: the importance of supervision, professionalism, transitions of care, and workload in residency training. *Acad Med* 2012; 87 (7): 883-8. doi: 10.1097/ACM.0b013e318257d57d.
29. Jennings ML, Slavin SJ. Resident wellness matters: optimizing resident education and wellness through the learning environment. *Acad Med* 2015; 90 (9): 1246-50. doi: 10.1097/ACM.0000000000000842.
30. Ziegelstein RC. Creating structured opportunities for social engagement to promote well-being and avoid burnout in medical students and residents. *Acad Med* 2018; 93 (4): 537-9. doi: 10.1097/ACM.0000000000002117.
31. Leape LL, Shore MF, Dienstag JL, Mayer RJ, Edgman-Levitan S, Meyer GS, Healy GB. Perspective: a culture of respect, part 2: creating a culture of respect. *Acad Med* 2012; 87 (7): 853-8. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182583536.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.7366>

# Manifestaciones clínicas y paraclínicas al ingreso al hospital (*triage*) y su asociación con la gravedad en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2

## Clinical and paraclinical manifestations at hospital admission (*triage*) and their association with severity inpatients for SARS-CoV-2 pneumonia.

Juan Antonio Suárez-Cuenca,<sup>1</sup> Christian Gabriel Toledo-Lozano,<sup>1</sup> Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada,<sup>2</sup> Paul Mondragón-Terán,<sup>3</sup> Luis Montiel-López,<sup>4</sup> Alberto Hilarion De la Vega-Bravo,<sup>5</sup> Silvia García<sup>1</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Explorar si los datos de laboratorio y los síntomas iniciales predicen el resultado clínico posterior.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes clínicos de marzo a septiembre de 2020 para extraer las características clínico-demográficas, datos de laboratorios y resultados de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, ingresados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

**RESULTADOS:** Mil tres pacientes fueron evaluados en el Servicio de Urgencias, diagnosticados con SARS-CoV-2 y recibieron atención intrahospitalaria. La mayoría eran menores de 65 años, de sexo masculino y tenían comorbilidades, como obesidad, hipertensión o diabetes mellitus. Tras el tratamiento estándar, 389 casos (39%) requirieron ventilación mecánica, agentes vasopresores o fallecieron. Los valores más elevados de proteína C reactiva, dímero D, procalcitonina y saturación baja de O<sub>2</sub> en el *triage* predijeron la ventilación mecánica ( $p < 0.05$ ) y la mortalidad ( $p < 0.05$ ), mientras que la manifestación de fiebre, mialgia, tos y ageusia mostró asociación con una estancia hospitalaria más larga ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** Los valores de laboratorio y los síntomas de manifestación evaluados en *triage* mostraron una capacidad diferente para predecir la gravedad clínica, la mortalidad y el tiempo de hospitalización en los pacientes con neumonía por COVID-19. Estos resultados podrían ser útiles en posibles futuras oleadas pandémicas de SARS-CoV-2.

**PALABRAS CLAVE:** *Triage*; evaluación de desenlace del paciente; COVID-19; SARS-CoV-2; neumonía.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To explore whether initial laboratory data and symptoms predict further clinical outcome.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cohort study. Clinical records from March to September 2020 were revised to extract clinical-demographic characteristics, laboratory data and outcomes from patients with SARS-CoV-2 pneumonia, admitted to Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico City.

<sup>1</sup> Departamento de Investigación Clínica.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Genómica.

<sup>3</sup> Coordinación de Investigación.

<sup>4</sup> Unidad de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Unidad de Cuidados Intensivos. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

**Recibido:** 11 de diciembre 2021

**Aceptado:** diciembre 2021

### Correspondencia

Silvia García  
rolasil@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como:

Suárez-Cuenca JA, Toledo-Lozano CG, Alcaraz-Estrada SL, Mondragón-Terán P, Montiel-López L, De la Vega-Bravo AH, García S. Manifestaciones clínicas y paraclínicas al ingreso al hospital (*triage*) y su asociación con la gravedad en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2. Med Int Méx 2022; 38 (1): 67-74.

**RESULTS:** One thousand three patients were evaluated at the Emergency-Triage, diagnosed with SARS-CoV-2 and received further in-hospital medical attention. Most of the patients were younger than 65 years-old, male and showed co-morbid conditions, such as obesity, hypertension or diabetes mellitus. After standard therapy, 389 cases (39%) required mechanical ventilation, vasopressor agents or showed fatal outcome. Higher values of C-reactive protein, D-dimer, procalcitonin and low O<sub>2</sub> saturation at triage significantly predicted mechanical ventilation ( $p < 0.05$ ) and mortality ( $p < 0.05$ ); while presenting symptoms like fever, myalgia, cough and ageusia showed a particular association with longer hospital stage ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Laboratory values and presenting symptoms, both evaluated at hospital admission, showed different ability to predict clinical severity, mortality and longer hospitalization time in patients with COVID-19 pneumonia. These results could be useful in possible future pandemic waves of SARS-CoV-2.

**KEYWORDS:** Triage; Patient outcome assessment; COVID-19; SARS-CoV-2; Pneumonia.

## ANTECEDENTES

La pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) ha representado una crisis de salud pública global y un reto para los sistemas de salud de todo el mundo, generando un enorme impacto relacionado con muertes y afectaciones económicas y sociales, entre otras.<sup>1</sup> La infección por COVID-19 tiene alta capacidad de transmisión, mientras que el SARS-CoV-2 produce afectaciones a múltiples órganos y gran variedad de síntomas, entre los que destacan cuadros respiratorios que pueden ir de leves a graves, los cuales se caracterizan por síntomas, como fiebre, tos seca, dolor de cabeza, mialgia, fatiga, disnea, náuseas-vómitos o diarrea.<sup>1,2</sup>

En México, la actual pandemia ha promovido la respuesta de los sistemas de salud y desafiado la disponibilidad de recursos sanitarios, que se han encontrado rebasados en diversos momentos.<sup>3</sup> Las características particulares de la población mexicana, en cuanto a enfermedades crónicas como diabetes mellitus, obesidad y enfermedades cardiovasculares, proporcionan una oportunidad particular de analizar su efecto en

la evolución clínica de los pacientes con SARS-CoV-2,<sup>3,4</sup> lo que puede contribuir a delinear estrategias de salud pública y terapias médicas más efectivas para enfrentar esta emergencia pandémica.<sup>2,5,6,7</sup>

El sistema de prioridad de *triage* es un método que busca optimizar los recursos limitados disponibles en los hospitales, así como identificar de manera temprana a la población con mayor riesgo de desenlace desfavorable.<sup>8</sup>

Se han descrito algunas anomalías de laboratorio útiles durante la evaluación temprana de la gravedad y el pronóstico, entre las que se incluyen la deshidrogenasa láctica, la linfopenia y los mediadores proinflamatorios de la desregulación inmunitaria que contribuyen a la tormenta de citocinas,<sup>9</sup> como la proteína C reactiva, la ferritina,<sup>2</sup> así como biomarcadores de alteraciones de la coagulación o de sobreinfección bacteriana, como el dímero D, el fibrinógeno y la procalcitonina. Algunos de estos marcadores tienen capacidad predictiva respecto a la prolongación de la estancia hospitalaria y sobre la mortalidad en los pacientes graves con COVID-19.<sup>10,11</sup>



La mayor parte de los estudios relativos al pronóstico clínico en COVID-19 han descrito las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio y los estudios de imagen antes o después del ingreso hospitalario.<sup>12-18</sup> Sin embargo, la evaluación de *triage* al ingreso proporciona un espectro de manifestaciones clínicas que van desde los portadores asintomáticos hasta la insuficiencia respiratoria aguda grave, la sepsis y la disfunción orgánica;<sup>2,19</sup> al igual que la información temprana obtenida mediante los estudios de laboratorio. Esta información puede tener capacidad pronóstica para posibles desenlaces durante la hospitalización, incluyendo manifestaciones neurológicas, enfermedad cerebrovascular aguda,<sup>20</sup> neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal aguda, daño hepático, lesión cardíaca aguda, choque séptico o muerte;<sup>2</sup> lo que podría proporcionar información relevante que contribuya a optimizar los recursos disponibles, especialmente en países donde los servicios sanitarios son limitados.

Existe información escasa respecto al valor pronóstico de los síntomas de manifestación más comunes y de la información de los estudios de laboratorio;<sup>21,22,23</sup> por tanto, este estudio buscó analizar el valor clínico predictivo de los síntomas de manifestación más comunes y de los datos de laboratorio en una cohorte retrospectiva de pacientes adultos consecutivos con SARS-CoV-2 confirmado por PCR, que fueron atendidos en áreas críticas y no críticas de un hospital público del tercer sistema de salud de referencia y centro académico de la Ciudad de México.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que los datos de las historias clínicas se obtuvieron de la base de datos digital de expedientes clínicos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes aten-

didados en el Servicio de Urgencias. Los criterios de ingreso al hospital fueron: 1) síntomas clínicos sugerentes de SARS-CoV-2 y 2) cualquier factor pronóstico acompañante: hipoxemia en el aire ambiente o elevación de marcadores séricos (dímero D > 500 mg/L, ferritina > 500 µg/L, linfopenia, proteína C reactiva > 100 mg/L, procalcitonina > 0.25 µg/L, fibrinógeno > 617 mg/L, linfocitos < 1000 células/mL) o TAC o radiografía de tórax sugerentes.

Los pacientes clínicamente estables, a juicio del personal de urgencias, fueron hospitalizados inicialmente en el servicio de Medicina Interna. En caso de inestabilidad clínica o de insuficiencia respiratoria aguda que requiriera ventilación mecánica, se procedió al traslado a la unidad de cuidados intensivos o se realizó la hospitalización directa en dicha unidad. La clasificación como casos sospechosos o confirmados de infección por COVID-19 se basó en las pruebas de PCR realizadas en la Unidad Clínica y Viroológica, trabajando bajo los controles de calidad del CDC.

### Obtención de datos

La base de datos digital se construyó a partir de la información diaria proporcionada por los médicos responsables de cada área (Urgencias, Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos). La información se introdujo en la base de datos digital por informáticos y posteriormente fue revisada por un equipo de clínicos con experiencia en investigación, que también realizó la armonización de variables. Se excluyeron los casos en los que faltaba información o ésta era inconsistente. Los datos conflictivos y las dudas se resolvieron por consenso en reuniones semanales. Los datos recogidos fueron los demográficos, el personal sanitario que proporcionó la atención, las comorbilidades, los síntomas de manifestación, el resultado de la prueba PCR-COVID-19, la recomendación hospitalaria

del *triage*, el número de ingresos hospitalarios diarios, el lugar de ingreso, el tiempo de estancia hospitalaria y los desenlaces. Esta información se obtuvo durante la primera entrevista del paciente en el *triage* o de un acompañante si el paciente no podía proporcionar información debido a su condición médica, por ejemplo, disnea, disfunción neurológica, etc.

### Análisis de datos

Los datos demográfico-clínicos, el lugar de atención médica (departamento de Medicina Interna o Unidad de Cuidados Intensivos), así como la mortalidad durante la hospitalización se colocaron en los registros individuales. Las variables cualitativas se reportaron como n (%) y las continuas se retomaron como p50 (p25, p75). Los análisis estadísticos incluyeron la asociación de riesgos (Odds Ratio [IC95%]) y U de Mann-Whitney. Se consideró significación estadística si el valor de p era menor de 0.05.

## RESULTADOS

De febrero al 20 de septiembre de 2020 se recibieron más de 3000 pacientes en el Área de *triage* de Urgencias del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, por sospecha diagnóstica o caso confirmado de SARS-CoV-2.

Después de ser evaluados por el personal de *triage*, aproximadamente un tercio de los pacientes fueron admitidos para recibir atención hospitalaria. Finalmente, los registros electrónicos de un total de 1003 pacientes hospitalizados cumplieron con los criterios para una evaluación adecuada y segura de las manifestaciones clínicas y los resultados. Las características demográficas clínicas de la población del estudio se muestran en el **Cuadro 1**.

Casi un tercio de los pacientes eran mayores de 65 años y el 64% eran hombres. El 33.6% eran

trabajadores sanitarios. La mayoría de los casos (80%) tenían una comorbilidad, como obesidad, hipertensión o diabetes mellitus o eran fumadores. Los síntomas más prevalentes al llegar a la zona de *triage* fueron fiebre (78%), tos (73%), cefalea (66%) y mialgias (62%); mientras que los hallazgos de laboratorio más frecuentes al ingresar en el hospital fueron hipoxemia (81%), aumento de la proteína C reactiva (79%), dímero D (74%) y ferritina (61%).

Tras ser ingresados para recibir atención hospitalaria, todos los pacientes recibieron terapia estándar y oxígeno suplementario a través de un dispositivo no invasivo. Algunos pacientes mostraron un resultado respiratorio favorable y fueron dados de alta del hospital (614 casos, 61%); mientras que otros requirieron ventilación mecánica, agentes vasopresores o mostraron un desenlace fatal (389 casos, 39%).

Como era de esperar, los factores de pronóstico comúnmente descritos, como la proteína C reactiva, el dímero D, la procalcitonina y la saturación baja de O<sub>2</sub>, registrados durante la evaluación inicial en el *triage*, se asociaron significativamente con ventilación mecánica (OR 8.0, 6.1, 6.4, respectivamente, p < 0.05) y mortalidad (OR 7.2, 7.3, 5.5, respectivamente, p < 0.05); así como con mayor duración de la hospitalización (OR 2.5, 1.6, 1.5, respectivamente, p < 0.05). En tanto, la manifestación de fiebre, mialgia, tos y ageusia se relacionó con una estancia hospitalaria más prolongada (OR 1.6, 1.3, 1.3, 1.3, respectivamente, p < 0.05). **Cuadro 2**

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue la confirmación de los factores de pronóstico comúnmente descritos,<sup>18,24,25</sup> evaluados en el momento del ingreso hospitalario, los cuales predijeron significativamente la gravedad clínica, la mortalidad y un mayor tiempo de hospita-

**Cuadro 1.** Características clínico demográficas (n = 1003)

Característica	Núm. (%)
Edad mayor de 65 años	289 (28.8)
Sexo masculino	642 (64.0)
<b>Comorbilidades</b>	
Consumo de tabaco	241 (24.0)
Obesidad	615 (61.3)
Hipertensión arterial sistémica	421 (41.9)
Diabetes mellitus tipo 2	141 (14.1)
Hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2	246 (24.5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	32 (3.2)
Ninguna	195 (19.4)
<b>Síntomas de manifestación</b>	
Fiebre	788 (78.6)
Tos	739 (73.7)
Cefalea	666 (66.4)
Mialgia	621 (61.9)
Artralgia	561 (55.9)
Dolor torácico	381 (37.9)
Odinofagia	362 (36.1)
Ageusia	275 (27.4)
Anosmia	257 (25.6)
<b>Datos de laboratorio</b>	
Saturación de O <sub>2</sub> < 94%	815 (81.2)
Proteína C reactiva > 100 mg/L	796 (79.4)
Dímero D > 500 mg/L	743 (74.1)
Fibrinógeno > 617 mg/L	200 (19.9)
Procalcitonina > 0.25 µg/L	389 (38.8)
Ferritina > 500 µg/L	615 (61.3)
Linfocitos < 1000 células/mL	504 (50.2)

lización,<sup>18,20,26</sup> mientras que los síntomas de manifestación frecuentemente observados predijeron una estancia hospitalaria más prolongada en los pacientes con neumonía por COVID-19.

Nuestros resultados coinciden con las descripciones en las que la proteína C reactiva, el

dímero D, la procalcitonina y la baja saturación de O<sub>2</sub> pueden influir en el resultado clínico.<sup>25,26</sup> Asimismo, la aparición de manifestaciones clínicas como fiebre, mialgia, tos y ageusia mostraron capacidad para predecir un mayor tiempo de hospitalización, con una fuerza de asociación similar a la de los marcadores de laboratorio. Curiosamente, la mayor parte de estos síntomas reflejaban una respuesta inflamatoria general o afectaban a la capacidad gustativa, mientras que solo unos pocos síntomas eran específicos de las vías respiratorias.

La escasa capacidad de los síntomas para predecir la gravedad y la mortalidad puede explicarse porque: a) el momento de manifestación fue anterior a la tormenta de citocinas o b) algunos pacientes habían recibido fármacos antiinflamatorios y sintomáticos antes de acudir a Urgencias. Sin embargo, la aparición de los síntomas predijo un mayor tiempo de hospitalización, probablemente debido al mayor tiempo dedicado a la rehabilitación física.

Nuestro estudio exploró la capacidad de las manifestaciones iniciales recogidas en el *triage* para predecir resultados de gravedad, como el deterioro respiratorio-hemodinámico, la mortalidad y el mayor tiempo de hospitalización. De forma consistente, la mialgia se ha identificado como predictor de deterioro clínico.<sup>25</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva del diseño del estudio y del análisis de los datos. En segundo lugar, los datos obtenidos de cada paciente en el momento del ingreso pueden corresponder a un estadio diferente de la enfermedad. En tercer lugar, el tamaño limitado de la muestra y los datos recogidos en un único centro. No obstante, nuestros resultados aportan conocimientos útiles y prácticos sobre los valores predictivos de los síntomas de manifestación y los datos de laboratorio tempranos obtenidos en el momento del ingreso hospitala-

**Cuadro 2.** Análisis de riesgo de severidad de SARS-CoV-2 (n = 1003) (continúa en la siguiente página)

Síntomas de manifestación	Ventilación mecánica (VM) o vasopresor (VP)		Mortalidad		Tiempo de hospitalización prolongado (más de 10 días)	
	No MV/VP (n = 614)	MV/VP (n = 389)	Vivo (n = 685)	Muerte (n = 318)	< 10 d (n = 532)	≥ 10 d (n = 471)
Edad (años)	53 (42, 62)	61 (52, 69)*	53 (42, 62)	63 (53, 70)*	55 (44, 65)	57 (46, 66)
Sexo masculino	366 (59.6)	276 (70.9)	418	224	317	325
Proteína C reactiva > 100 mg/L	472 (76.9)	324 (83.3)	539	257	381	415
Dímero-D > 500 mg/L	421 (68.6)	322 (82.8)	482	261	361	382
PCT > 0.25 µg/L	153 (25.0)	236 (60.7)	199	190	178	211
Baja saturación O <sub>2</sub>	458 (74.6)	357 (91.8)	524	291	406	409
Ferritina > 500 µg/L	352 (57.3)	263 (67.6)	401	214	274	259
Linfocitos < 1000	257 (41.8)	247 (63.5)	303	201	245	259
Fibrinógeno > 617 mg/L	104 (16.9)	96 (24.7)	127	73	87	113
Fiebre	469 (76.4)	319 (82.0)	528	260	398	390
Mialgia	370 (60.3)	251 (64.5)	416	205	310	311
Tos	458 (74.6)	281 (72.2)	513	226	378	361
Ageusia	160 (26.1)	115 (29.6)	185	90	132	143
Dolor torácico	226 (36.8)	155 (39.8)	251	130	190	191
Anosmia	151 (24.6)	106 (27.2)	174	83	135	122

	OR (CI95%)	OR (CI95%)	OR (CI95%)	OR (CI95%)
	2.19 (1.66-2.89)*	2.65 (1.99-3.53)*	2.65 (1.99-3.53)*	2.65 (1.99-3.53)*
	1.65 (1.26-2.17)*	1.52 (1.14-2.02)*	1.52 (1.14-2.02)*	1.51 (1.16-1.96)*
	8.00 (3.99-16.05)*	7.20 (3.34-15.88)*	7.20 (3.34-15.88)*	2.56 (1.67-3.92)*
	6.12 (3.80-9.85)*	7.33 (4.09-13.09)*	7.33 (4.09-13.09)*	1.64 (1.19-2.28)*
	6.42 (4.78-8.62)*	5.51 (4.05-7.51)*	5.51 (4.05-7.51)*	1.50 (1.16-1.95)*
	3.80 (2.53-5.69)*	3.31 (2.15-5.10)*	3.31 (2.15-5.10)*	2.05 (1.47-2.86)*
	2.28 (1.68-3.09)*	2.45 (1.75-3.43)*	2.45 (1.75-3.43)*	2.15 (1.62-2.84)*
	2.50 (1.92-3.26)*	2.28 (1.72-3.01)*	2.28 (1.72-3.01)*	1.41 (1.10-1.81)*
	1.88 (1.37-2.59)*	1.58 (1.13-2.20)*	1.58 (1.13-2.20)*	1.43 (1.04-1.97)*
	1.41 (1.02-1.94)*	1.33 (0.95-1.86)	1.33 (0.95-1.86)	1.62 (1.19-2.21)*
	1.20 (0.92-1.56)	1.17 (0.89-1.55)	1.17 (0.89-1.55)	1.39 (1.07-1.80)*
	0.89 (0.66-1.18)	0.82 (0.61-1.11)	0.82 (0.61-1.11)	1.33 (1.00-1.78)*
	1.19 (0.89-1.58)	1.07 (0.79-1.43)	1.07 (0.79-1.43)	1.32 (1.00-1.74)*
	1.14 (0.87-1.48)	1.19 (0.91-1.57)	1.19 (0.91-1.57)	1.22 (0.95-1.58)
	1.15 (0.86-1.53)	1.04 (0.77-1.40)	1.04 (0.77-1.40)	1.03 (0.77-1.37)

**Cuadro 2.** Análisis de riesgo de severidad de SARS-CoV-2 (n = 1003) (continuación)

	Ventilación mecánica (VM) o vasopresor (VP)		Mortalidad		Tiempo de hospitalización prolongado (más de 10 días)				
Cefalea	401 (65.3)	265 (68.1)	1.13 (0.87-1.49)	455	211	0.99 (0.75-1.32)	348	318	1.09 (0.84-1.43)
Artralgia	349 (56.8)	212 (54.5)	0.91 (0.70-1.17)	388	173	0.91 (0.70-1.19)	291	270	1.11 (0.87-1.43)
Odimofagia	232 (37.8)	130 (33.4)	0.83 (0.63-1.08)	259	103	0.788 (0.59-1.04)	188	174	1.07 (0.83-1.39)

Los valores cualitativos se muestran como n (%), y los cuantitativos como p50 (p25, p75). Los análisis estadísticos incluyeron la asociación de riesgos (Odds Ratio [IC95%]) y U de Mann-Whitney.  
\* p < 0.05.

rio, que podrían proporcionar información útil y práctica ante posibles exacerbaciones de la pandemia en curso y otorgar mejores oportunidades a los enfermos.

## CONCLUSIONES

Los factores de pronóstico de laboratorio comúnmente descritos y los síntomas de manifestación, ambos evaluados en el momento del ingreso hospitalario, muestran una capacidad diferente para predecir la gravedad clínica, la mortalidad y el mayor tiempo de hospitalización en pacientes con neumonía por COVID-19. Estos resultados podrían ser útiles para un proceso de toma de decisiones más precisas en caso de una exacerbación de la actual pandemia relacionada con el SARS-CoV-2.

## Declaración del Comité de Revisión Institucional

El Comité de Ética Institucional del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, aprobó este estudio (número de aprobación 06-175.2020), y el estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

## Agradecimientos

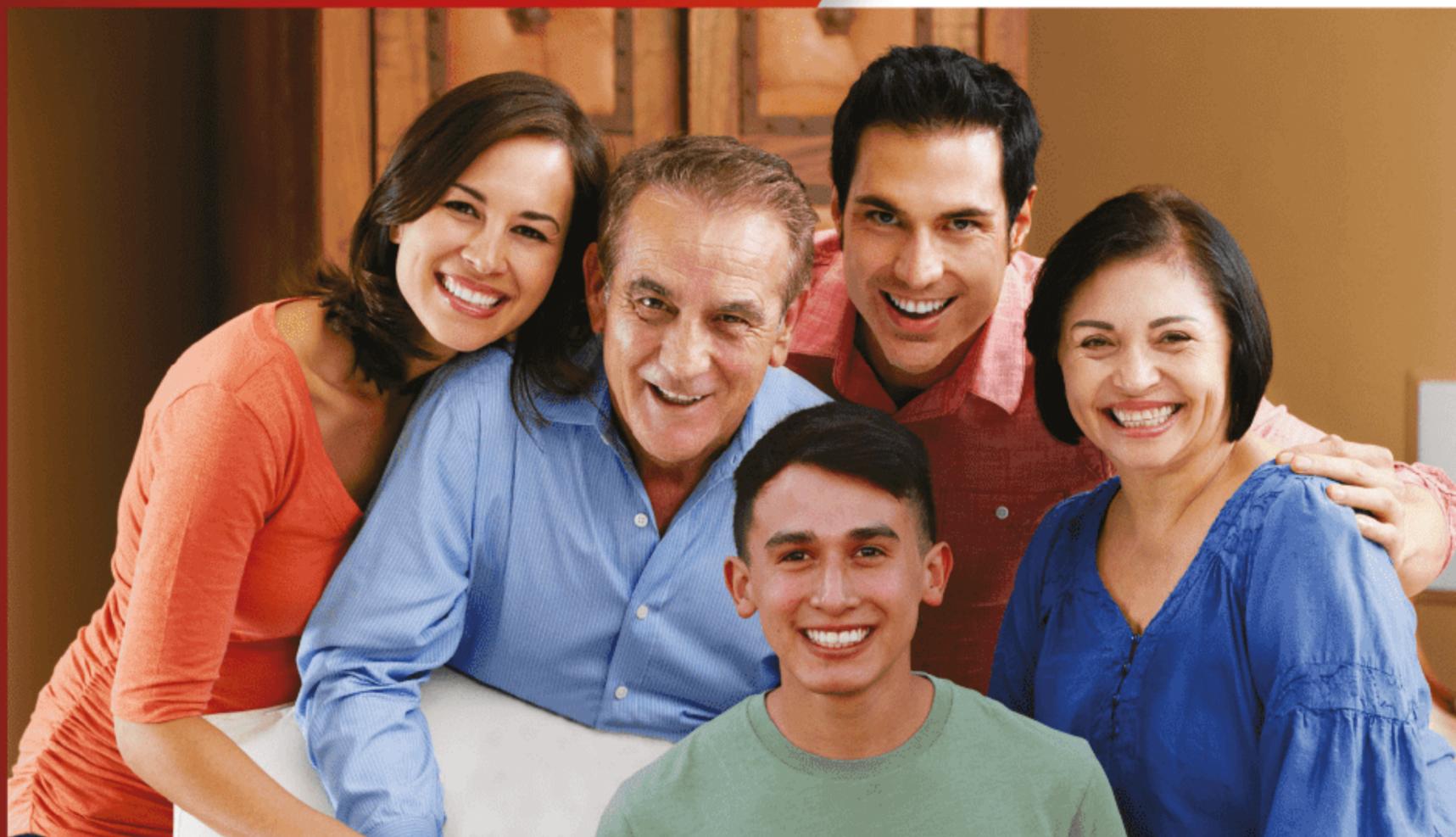
Agradecemos a Félix Octavio Martínez Alcalá su apoyo en esta investigación.

## REFERENCIAS

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33 (4): e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324 (8): 782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

3. Institute for Global Health Sciences. Mexico's Response to COVID-19: A Case Study. 2021:1-120. Dirección URL: <<https://globalhealthsciences.ucsf.edu/sites/globalhealthsciences.ucsf.edu/files/mexico-covid-19-case-study-english.pdf>> (Consulta: diciembre 2021).
4. Ibarra-Nava I, Cardenas-de la Garza JA, Ruiz-Lozano RE, Salazar-Montalvo RG. Mexico and the COVID-19 response. *Disaster Med Public Health Prep* 2020; 14 (4): e17-e18. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.260>.
5. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288 (2): 192-206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>.
6. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56 (2): 106054. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106054>.
7. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *European journal of pharmacology* 2020; 889: 173644. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>.
8. Wood RM, Pratt AC, Kenward C, McWilliams CJ, Booton RD, Thomas MJ, et al. The value of triage during periods of intense COVID-19 demand: Simulation modeling study. *Med Decis Making* 2021; 41 (4): 393-407. <https://doi.org/10.1177/0272989X21994035>.
9. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Pública* 2020; 44: e72. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>.
10. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C - reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (2): 206-17. <https://doi.org/10.1086/421997>.
11. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 356-62. <https://doi.org/10.1183/09031936.00086707>.
12. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology (Bethesda)* 2020; 35 (5): 288-301. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>.
13. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39 (6): 1011-1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
14. Incerti D, Rizzo S, Li X, Lindsay L, Yau V, Keebler D, et al. Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalised patients with COVID-19 in the USA. *BMJ open* 2021; 11 (4): e047121. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047121>.
15. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one* 2020; 15 (11): e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>.
16. Kim JU, Majid A, Judge R, Crook P, Nathwani R, Selvapatt N, et al. Effect of COVID-19 lockdown on alcohol consumption in patients with pre-existing alcohol use disorder. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (10): 886-887. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30251-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30251-X).
17. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020; 21 (5): 343-360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>.
18. Zhou B, Kojima S, Kawamoto A, Fukushima M. COVID-19 pathogenesis, prognostic factors, and treatment strategy: Urgent recommendations. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 2694-2704. <https://doi.org/10.1002/jmv.26754>.
19. World Health Organization. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. Geneva: World Health Organization 2020. Dirección URL:<[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331736/WHO-2019-nCoV-SARI\\_toolkit-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331736/WHO-2019-nCoV-SARI_toolkit-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)> (Consulta: diciembre 2021).
20. García S, Cuatrecasas-Burgos FM, Toledo-Lozano CG, Balderrama-Soto A, Alcaraz-Estrada SL, Montiel-López L, et al. Neurological manifestations and outcomes in a retrospective cohort of mexican inpatients with SARS-CoV-2 pneumonia : Design of a risk profile. *Healthcare* 2021; 9: 1501. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111501>.
21. Li J, He X, Yuan Yuan, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control* 2021; 49 (1): 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.008>.
22. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26 (3): 107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
23. Bentivegna M, Hulme C, Ebell MH. Primary care relevant risk factors for adverse outcomes in patients with COVID-19 infection: A systematic review. *J Am Board Fam Med* 2021; 34 (Suppl): S113-S126. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.S1.200429>.
24. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; 31 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.
25. Yitao Z, Mu C, Ling Z, Shiyao C, Jiaojie X, Zhichong C, et al. Predictors of clinical deterioration in non-severe patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2021; 37 (3): 385-91. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1876005>.
26. Gutiérrez-Suárez JC, Almonacid-Urrego CC, Hernández-Rojas EC, Mendieta-Zerón H. Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *Nova* 2020; 18 (spe35): 53-60. <https://doi.org/10.22490/24629448.4186>.

La hipovitaminosis D es un problema de salud pública en México, 8 de cada 10 mexicanos la padecen.<sup>1</sup>



La vitamina D3 (colecalfierol) en monodosis de 100,000 UI que facilita el apego al tratamiento al evitar la toma diaria.<sup>2</sup>

  
**Demus**<sup>®</sup>  
VITAMINA D3 / 100.000 UI



Reg. No. 008V2018 SSA IV

Cápsulas blandas

**Referencias:**

1. Flores M, Sánchez LM, Macías N, Lozada E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. INSP. Primera Edición 2011.

2. Información para prescribir Demus<sup>®</sup>  
Clave SSA: 213300202C7992



ASOFARMA

Para notificar una sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos, escriba a [farmacovigilancia@asofarma.com.mx](mailto:farmacovigilancia@asofarma.com.mx)

ESCANEE PARA  
MÁS INFORMACIÓN





<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.7315>

# Funciones extraesqueléticas de la vitamina D

## Extraskelletal functions of vitamin D.

Cintia Mejía-García

### Resumen

**ANTECEDENTES:** En la actualidad, el interés por la suplementación de vitamina D va más allá de sus funciones calcémicas porque la deficiencia en sus concentraciones se ha vinculado con enfermedades inmunológicas, ginecológicas y con la reproducción humana.

**OBJETIVO:** Revisar la evidencia más reciente en relación con las consecuencias de su deficiencia en distintas alteraciones en la vida reproductiva de la mujer y del hombre.

**METODOLOGÍA:** Ensayo retrospectivo basado en la búsqueda bibliográfica de artículos que relacionan la deficiencia de la vitamina D con la aparición del síndrome de ovario poliquístico, miomatosis uterina, endometriosis, reserva ovárica, factor masculino (en reproducción), técnicas de reproducción asistida, embarazo, lactancia y menopausia. La búsqueda se efectuó en las bases de datos de PubMed y Google Scholar de artículos publicados entre 1999 y 2020.

**RESULTADOS:** Se encontraron 108 artículos y se descartaron 91 por no reunir los criterios de inclusión. Puesto que el análisis se limitó exclusivamente a la relación de la aparición de enfermedades en la mujer vinculadas con alteraciones en la vida reproductiva debidas a la deficiencia de vitamina D, solo se analizaron 17.

**CONCLUSIONES:** En la práctica clínica, tomar decisiones acerca de los distintos tratamientos es siempre difícil, y más aún cuando existe polémica de cuándo, cómo y cuánto. En general, parece eficaz y seguro el consumo de vitamina D con el esquema de dosis altas, pues aumenta el apego al tratamiento por su comodidad y no representa mayor riesgo de toxicidad, además de que permite una pronta corrección de las concentraciones séricas de la vitamina, sobre todo en los pacientes en quienes se desea alcanzar el objetivo en poco tiempo, como pueden ser las mujeres que ingresarán a algún tratamiento de reproducción.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D; embarazo; síndrome de ovario poliquístico; endometriosis; reserva ovárica; deficiencia de vitamina D; reproducción; menopausia; lactancia.

### Abstract

**BACKGROUND:** Nowadays, the interest in vitamin D supplementation goes beyond its calcemic functions because deficiency in its concentrations has been related to immunological, gynecological and human reproductive diseases.

**OBJECTIVE:** To review the most recent evidence in relation to the consequences of its deficiency in different alterations in the reproductive life of women and men.

**METHODOLOGY:** Retrospective trial based on the bibliographic search of articles relating vitamin D deficiency with the appearance of polycystic ovary syndrome, uterine myomatosis, endometriosis, ovarian reserve, male factor (in reproduction), assisted reproduction techniques, pregnancy, lactation, and menopause. The search was performed in PubMed and Google Scholar databases for articles published between 1999 and 2020.

**RESULTS:** We found 108 articles and discarded 91 because they did not meet the inclusion criteria. Since the analysis was limited exclusively to the relationship of the appearance of diseases in women linked to alterations in reproductive life due to vitamin D deficiency, only 17 were analyzed.

**CONCLUSIONS:** In clinical practice, making decisions about different treatments is always difficult, and even more so when there is controversy about when, how, and how much. In general, it seems effective and safe to take vitamin D with the high-

Ginecología y obstetricia. Biología de la reproducción humana.

**Recibido:** octubre 2021

**Aceptado:** diciembre 2021

### Correspondencia

Cintia Mejía García  
dracintia@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Mejía-García C. Funciones extraesqueléticas de la vitamina D. Med Int Méx 2022; 38 (1): 75-84.

dose schedule, since it increases adherence to treatment due to its convenience and does not represent a greater risk of toxicity; it also allows prompt correction of serum concentrations of the vitamin, especially in patients in whom it is desired to reach the objective in a short time, such as women who will undergo reproductive treatment.

**KEYWORDS:** Vitamin D; Pregnancy; Polycystic ovary syndrome; Endometriosis; Ovarian reserve; Vitamin D deficiency; Reproduction; Menopause; Lactation.

## ANTECEDENTES

La vitamina D es una hormona esteroidea que se produce en la piel después de la exposición solar. Es reconocida históricamente por su relevancia en la formación ósea y la mineralización del hueso; sin embargo, en los últimos años las acciones extraesqueléticas de la vitamina D han emergido como un área de mucho interés científico.<sup>1</sup>

Se sabe que tanto el receptor como las enzimas requeridas para la producción de esta vitamina se expresan en diversas células y tejidos humanos, lo que ha permitido atribuirle efectos benéficos en el cerebro, colon, vasos sanguíneos, páncreas, placenta, próstata y sistema reproductivo; mientras que su deficiencia se ha relacionado con la diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, cardiovasculares e, incluso, el cáncer.<sup>1,2</sup>

En cuanto a las concentraciones séricas óptimas de la vitamina D, es importante mencionar que una concentración superior a 30 ng/mL se considera normal y si rebasa los 40 ng/mL es deseable; sin embargo, si es inferior a 30 ng/mL se diagnostica insuficiencia. Si la concentración es menor a 20 ng/mL es deficiencia y si está por debajo de 10 ng/mL se consideran de alto riesgo para presentar osteomalacia o raquitismo. Si la

concentración es superior a 150 ng/mL, serán tóxicas.<sup>2</sup>

## LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D

La vitamina D desempeña un papel muy importante en la salud de la mujer, en especial durante su vida fértil: en el embarazo, la lactancia, y en la pre y posmenopausia.<sup>3</sup> De hecho, el receptor de esta sustancia se ha identificado en el endometrio, miometrio, ovario, cuello del útero y tejido mamario. Diversos estudios sugieren que la vitamina D tiene participación en muchas funciones del sistema reproductivo de la mujer y el hombre y en muchas enfermedades que afectan el potencial reproductivo de los seres humanos.

La asociación entre la vitamina D y la reproducción está descrita en diversos estudios que observaron una diferencia estacional en las tasas de embarazo y en la calidad de los embriones obtenidos luego de la fecundación *in vitro*, con valores superiores durante la primavera y más bajos en el otoño.<sup>2</sup> Esta variabilidad en la “eficacia reproductiva” parecía asociarse con la cantidad de horas de luz porque en los países nórdicos, donde las tasas de ovulación y receptividad del endometrio eran inferiores durante los inviernos largos y oscuros, no había diferencia en la frecuencia de las relaciones sexuales ligadas



a los periodos de luz-oscuridad que pudieran relacionarse con las tasas de embarazo.<sup>2</sup>

Los estudios experimentales en ratas hembra demostraron que la deficiencia de vitamina D resultó en un daño severo, traducido en una reducción del 75% en la fertilidad global, del 45 al 70% en la tasa de embarazo y del 67 al 100% en la tasa de embarazo viable, en tanto que la inseminación con semen de ratas macho deficientes en vitamina D reducía su capacidad reproductiva en un 73%.<sup>2</sup>

La expresión del receptor de la vitamina D en tejidos reproductivos (ovario, útero, placenta y testículos) o relacionados con la reproducción (hipotálamo o hipófisis) ha planteado la posibilidad de que la vitamina D podría afectar la reproducción de la mujer y del hombre. En ella, las concentraciones de vitamina D se han relacionado con el síndrome de ovario poliquístico, miomatosis uterina, endometriosis y reserva ovárica; en los hombres, con la calidad del semen y el recuento, motilidad y morfología de los espermatozoides.<sup>2</sup>

### VITAMINA D Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Son pocos los estudios observacionales que han identificado una asociación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina, fenotipo de hiperandrogenismo y concentraciones circulantes de andrógenos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.<sup>4</sup>

En 1999, Thys-Jacobs y su grupo describieron la normalización del ciclo menstrual en 7 de 9 mujeres oligomenorreicas con síndrome de ovario poliquístico que recibieron un complemento con vitamina D durante al menos seis meses.<sup>2,5</sup> Los desenlaces se confirmaron 10 años después en otro estudio, en el que 60 mujeres con in-

fertilidad y síndrome de ovario poliquístico se asignaron a tres grupos: las que recibieron calcio y vitamina D, metformina o ambos. Quienes recibieron el tratamiento combinado tuvieron mayor cantidad de folículos dominantes y mejores tasas de ovulación espontánea.<sup>2,6</sup>

Algunos estudios han reportado que la dieta complementada con vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina,<sup>4</sup> las concentraciones circulantes de testosterona, los parámetros de la foliculogénesis ovárica y la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico.<sup>7</sup> Uno de ellos estudió el efecto de la vitamina D en la insulina en 15 mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico; la sensibilidad a la insulina se determinó mediante la prueba de tolerancia a la glucosa, y se encontró una mejoría estadísticamente significativa.<sup>4</sup>

También está reportado que altas concentraciones séricas de vitamina D son predictoras de respuesta ovárica en mujeres tratadas con citrato de clomifeno para inducir la ovulación, independientemente del índice de masa corporal,<sup>1</sup> en tanto que las concentraciones disminuidas de vitamina D se asociaron con tasas bajas de desarrollo folicular y embarazo, luego de la estimulación ovárica con 50 mg de citrato de clomifeno.<sup>8</sup>

En un estudio efectuado en 57 mujeres que padecían síndrome de ovario poliquístico, con índice de masa corporal promedio de 25.4, recibieron un régimen de 20,000 UI de vitamina D semanales durante seis meses; al cabo de ese lapso se registró una disminución significativa en la concentración sérica de glucosa. Alrededor del 50% de quienes tenían oligomenorrea o amenorrea reportaron la normalización e, incluso, mejoría en la regularización de los ciclos menstruales.<sup>8</sup>

Las concentraciones séricas de vitamina D se correlacionan negativamente con el índice de

masa corporal, la obesidad central y las medidas de adiposidad.<sup>1,2,4</sup> Un estudio observacional, que incluyó a 38 mujeres, mostró que las bajas concentraciones de vitamina D estuvieron determinadas por el grado de adiposidad, lo que permite plantear la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico puede ser consecuencia de la obesidad y que, a través de esta vía, podría agravarse la resistencia a la insulina de forma independiente.<sup>7</sup> Si se toma en cuenta que la vitamina D es una hormona liposoluble,<sup>9</sup> es posible que su secuestro en el tejido adiposo explique el aumento en las tasas de deficiencia de vitamina D observado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. De hecho, los pacientes obesos suelen requerir dosis más altas de vitamina D para tratar las deficiencias que aquéllos con peso normal.

Este desenlace coincidió con otros estudios previos en los cuales se observó que la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico era más profunda de lo que se podía predecir mediante el índice de masa corporal. En ese sentido, se detectó que el índice de masa corporal y la deficiencia de vitamina D se comportaban como parámetros predictivos, independientes del desarrollo folicular o del embarazo en mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico tratadas con citrato de clomifeno.<sup>1</sup>

## VITAMINA D Y MIOMATOSIS UTERINA

La vitamina D es una hormona multifuncional que regula múltiples procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular. En este sentido, varios estudios han demostrado los efectos anticancerígenos de la vitamina D en ciertos tipos de cáncer, y se ha propuesto que dichos efectos son mediados por tres mecanismos principales que se detallan enseguida:<sup>9,10</sup>

1. Está demostrado que la vitamina D induce un arresto del ciclo celular en células can-

cerosas, impidiendo su progresión y, por tanto, disminuyendo su proliferación.<sup>10</sup>

2. La vitamina D inhibe la ruta de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, resultando en la disminución de genes diana, que participan en procesos celulares como la proliferación celular, la migración y la diferenciación.<sup>10</sup>
3. La acción antitumoral de la vitamina D no se debe solo a su efecto antiproliferativo, sino también a su capacidad para inducir la apoptosis en las células cancerígenas.<sup>10</sup>

Así, diversos estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina D es capaz de inhibir la proliferación y la producción de proteínas de la matriz extracelular, y de aumentar la apoptosis en una línea celular en la miomatosis uterina.<sup>10</sup> De acuerdo con estos datos, se sugiere que la vitamina D podría ser un tratamiento efectivo para prevenir el crecimiento de los miomas y estabilizar su tamaño.<sup>10</sup>

Un estudio con ratones a los que se implantaron fragmentos de miomas uterinos humanos los dividió en dos grupos: uno tratado con vitamina D (0.5 a 1 mg/kg/día) en el corto y largo plazo y otro sin esta suplementación. El análisis *in vivo* reveló que, mientras el tratamiento en el corto plazo solo fue capaz de contener el tamaño de los miomas, en el largo plazo redujo significativamente su tamaño al disminuir la proliferación celular, inhibir la formación de matriz extracelular y aumentar la apoptosis en las células que los formaban, sin mostrar efectos secundarios.<sup>10</sup> Por su parte, el análisis *in vitro* demostró que el tratamiento con vitamina D inhibió el crecimiento de las células primarias de los miomas humanos cultivados mediante la inducción del arresto del ciclo celular en fase G0/G1 (al disminuir el porcentaje de células en división) y redujo la proliferación celular.<sup>10</sup>



Los datos arrojados sugieren que el tratamiento con vitamina D en el corto plazo podría ser efectivo para mantener el tamaño de los miomas y prevenir su crecimiento, mientras que el tratamiento por periodos más prolongados podría disminuir su tamaño de forma efectiva, sin efectos secundarios asociados.<sup>10</sup>

Halder y su grupo evaluaron el efecto de la vitamina D *in vivo* en dos estudios diferentes. En ellos utilizaron diversos modelos animales con miomas y tratados con distintos fármacos. Los desenlaces mostraron que el tratamiento con vitamina D (0.5 mg/kg/día) durante tres semanas redujo significativamente el tamaño de los miomas y disminuyó la expresión de los genes participantes en la proliferación (Pcna, Ccnd1, Myc, Cdk1, Cdk2 y Cdk4) y la apoptosis (Bcl2 y Bclx). El tratamiento redujo la expresión de los marcadores de proliferación PCNA y MKI67 e incrementó la expresión de la caspasa-3.<sup>10,11</sup>

Ciavattini y su grupo analizaron el efecto de la suplementación con vitamina D en mujeres con miomas uterinos e hipovitaminosis concomitante, con concentraciones séricas inferiores a 30 ng/mL. Las pacientes que cumplieron con esos criterios conformaron el grupo control (n = 43) y recibieron el complemento con vitamina D oral a dosis de 50,000 UI de colecalciferol a la semana durante dos meses y con dosis de mantenimiento de 2000 UI al día durante 12 meses. Quienes no recibieron el complemento integraron el grupo control (n = 34). En este último se registró un incremento significativo en el tamaño de los miomas. En el grupo de estudio no hubo diferencias significativas, lo cual sugiere que la vitamina D podría ser un tratamiento eficiente para mantener o disminuir el tamaño de los miomas uterinos.<sup>10,12</sup>

## VITAMINA D Y ENDOMETRIOSIS

Los estudios *in vitro* de endometriosis aún son limitados; sin embargo, uno de ellos demostró

que el tratamiento con calcitriol para los implantes endometriósicos suprime, significativamente, las interleucinas y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  que inducen la respuesta inflamatoria.<sup>1</sup> Este desenlace ilustra el papel potencialmente inmunomodulador que podría desempeñar la vitamina D en el proceso inflamatorio de la endometriosis.

La asociación entre la vitamina D y la endometriosis se basa en los siguientes hallazgos:

1. El endometrio humano expresa el receptor de la vitamina D y  $1\alpha$ -hidroxilasa, que podría ser un posible sitio de síntesis extrarrenal y de acción de la vitamina D.
2. La vitamina D tiene efectos inmunomoduladores;<sup>13</sup> los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos expresan al receptor de la vitamina D mientras que sus metabolitos activos inducen la destrucción de agentes microbiológicos e inhiben la presentación y maduración de antígenos de las células dendríticas.

## VITAMINA D Y RESERVA OVÁRICA

La vitamina D es un regulador potencial de las concentraciones de hormona antimülleriana en sangre. Diversos estudios han evaluado la correlación entre las concentraciones de esta vitamina con la hormona antimülleriana o la foliculo estimulante. En 2009, al demostrarse la existencia de un receptor de vitamina D en el gen promotor de la hormona antimülleriana se abrió la posibilidad de relacionar ambas sustancias.<sup>2</sup> Curiosamente, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (quienes con frecuencia reportan una reserva ovárica elevada) el aporte de vitamina D produce efectos opuestos, al disminuir las concentraciones anormalmente elevadas de hormona antimülleriana. La relación entre las concentraciones séricas de vitamina D

y de hormona folículo estimulante urinaria es inversa: bajas concentraciones de vitamina D se corresponden con altas concentraciones de hormona folículo estimulante y bajas de hormona antimülleriana. Esto simula una baja reserva ovárica, por lo cual hay que considerar deficiencia de vitamina D cuando las concentraciones de la hormona antimülleriana sean bajas. Además, la deficiencia de vitamina D podría influir en la reserva ovárica, predisponiendo a la paciente a una menopausia temprana.<sup>2</sup>

Por lo anterior, podría deducirse que las concentraciones más altas de vitamina D, al potenciar la maduración folicular, serían útiles en las técnicas de reproducción asistida pues facilitarían la estimulación ovárica controlada; sin embargo, se requieren más estudios de la suplementación con vitamina D para estos fines.<sup>2</sup>

#### VITAMINA D Y FACTOR MASCULINO

La vitamina D se ha asociado con aspectos relacionados con la reproducción masculina, entre ellos la calidad seminal y las concentraciones de hormonas sexuales.<sup>4,8</sup> Los receptores de la vitamina D se expresan en los testículos humanos, al igual que en los de otros animales, tanto en estructura (epidídimo, vesículas seminales y próstata), como en las células (células de Leydig y espermatozoides), lo cual indica una acción de la vitamina D en la formación y regulación de los espermatozoides.<sup>4</sup>

La expresión del receptor de la vitamina D en los espermatozoides varía según la región, sobre todo en la postacrosómica y en el cuello de los espermatozoides maduros; también fluctúa dependiendo del grado de madurez y de la morfología. Así, la vitamina D regula el metabolismo y aumenta la concentración del calcio intracelular, afecta la espermatogénesis, movilidad, hiperactivación espermática y reacción acrosómica. Si la expresión del receptor de

la vitamina D se encuentra disminuida en los testículos, se producen efectos negativos en la fertilidad porque puede disminuir la concentración y movilidad espermática en el eyaculado y producir anomalías histológicas.<sup>4</sup>

Los estudios experimentales con vitamina D en ratas permitieron comprobar que no solo su deficiencia en machos producía una menor tasa de embarazo, sino que cuando se compensaba la hipocalcemia relacionada con la deficiencia de vitamina D la fertilidad se restauraba solo parcialmente, volviendo necesaria la suplementación de la vitamina para que la fertilidad retornara a la normalidad.<sup>4</sup> Se ha comprobado que existe una conexión directa entre las concentraciones séricas de vitamina D y las de testosterona total, así como su biodisponibilidad, apreciándose incluso un aumento de esta hormona después de la suplementación. A partir de estas observaciones es posible deducir que las concentraciones de vitamina D influyen positivamente en la espermatogénesis, maduración y capacidad de fecundación de los espermatozoides.<sup>4</sup>

La enzima que metaboliza la vitamina D, la CYP24A1, se detectó en los testículos humanos, conducto eyaculatorio, espermatozoides maduros y células de Leydig. Un estudio midió esta enzima en hombres infértiles y sanos y encontró una reducción significativa de la CYP24A1 en los primeros y concluyó que los cambios en las concentraciones de vitamina D afectan a la infertilidad mediante diversos mecanismos; por ejemplo, la deficiencia de vitamina D reduce la movilidad y altera la morfología normal de los espermatozoides.<sup>8</sup>

Algunos estudios han demostrado una correlación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D y de testosterona, así como entre la suplementación de vitamina D, la calidad del semen y la fertilidad.<sup>8</sup>



Lo hasta aquí expuesto sugiere que la vitamina D desempeña un papel decisivo en la espermatogénesis, la maduración espermática y la función endocrina; sin embargo, se requieren aún más estudios para definir con claridad la utilidad de la vitamina D en la reproducción masculina.

### VITAMINA D Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Un estudio prospectivo en el cual participaron 84 mujeres en tratamiento para fertilización *in vitro* evaluó las concentraciones de vitamina D en la secreción folicular y determinó una asociación entre ésta y los desenlaces del ciclo, al encontrar concentraciones significativamente más elevadas de vitamina D en las pacientes que lograron embarazarse después de la transferencia de embriones en fresco. Sin embargo, otro estudio similar con 82 mujeres infértiles no encontró correlación entre las concentraciones séricas o foliculares de vitamina D y los desenlaces de la fertilización *in vitro*.<sup>13,14,15</sup>

### VITAMINA D Y EMBARAZO

Diversos estudios han evaluado las consecuencias negativas de la deficiencia de vitamina D en la salud de la mujer embarazada y del recién nacido.<sup>16</sup> Se ha reportado que las embarazadas con concentraciones séricas de vitamina D menores de 15 ng/mL antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia cinco veces mayor y, a su vez, los neonatos de mujeres con preeclampsia duplican el riesgo de sufrir hipovitaminosis D. Así, el déficit de vitamina D en la madre puede convertirse en un factor de riesgo independiente de preeclampsia.<sup>16</sup>

Un metanálisis reciente confirma la asociación entre deficiencia en la madre de vitamina D y el riesgo de preeclampsia,<sup>15</sup> mientras que dos estudios de intervención evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D en distintos

parámetros del síndrome metabólico en embarazadas. En uno de ellos se dio un complemento con vitamina D a 120 embarazadas a partir de la semana 18 hasta el parto de la siguiente manera: el grupo A recibió 200 UI diarias, el B 50,000 UI al mes y el C 50,000 UI de manera quincenal. Las concentraciones séricas en los tres grupos se elevaron significativamente; sin embargo, en los grupos B y C el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) disminuyó bastante, lo que sugiere un efecto benéfico de la vitamina D en las mujeres embarazadas con síndrome metabólico.<sup>16</sup>

En el segundo estudio de intervención, 54 mujeres con diabetes gestacional recibieron vitamina D (100,000 UI en dos dosis separadas por tres semanas) y 27 controles tomaron placebo. En el primer grupo aumentaron significativamente las concentraciones séricas de vitamina D y, a su vez, disminuyeron las de la glucemia en ayunas, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total y LDL.<sup>16</sup>

Con respecto al feto, su esqueleto requiere una adecuada transferencia placentaria de calcio y vitamina D, sobre todo durante el primer trimestre. La desnutrición de la madre repercute en el crecimiento y el peso del niño al nacer y, en consecuencia, en su masa esquelética; en algunos casos llega a observarse reducción en la densidad mineral ósea neonatal. A pesar de que las concentraciones de calcio fetal o su mineralización esquelética no se ven afectadas por deficiencia materna de vitamina D, durante el periodo neonatal tal deficiencia puede manifestarse como raquitismo congénito y mayor incidencia de hipocalcemia neonatal tardía.<sup>16</sup> En el recién nacido, las concentraciones circulantes de vitamina D son entre 60 y 80% de las de la madre. La vida media de la vitamina D es, aproximadamente, de tres semanas; es decir, la concentración sérica comienza a disminuir en el primer mes de vida si los niños no reciben complementos con vitamina D o son expuestos al sol.<sup>16</sup>

## VITAMINA D Y LACTANCIA

Alrededor del 79% de las mujeres que amamantan tienen concentraciones insuficientes de vitamina D durante el puerperio, razón por la que su leche contiene bajos aportes de esta sustancia para el recién nacido. En el transcurso de la infancia, las concentraciones de vitamina D dependen de los depósitos al nacer, de la dieta (leche humana o fórmula), la suplementación y la exposición solar. Por su parte, el contenido de la vitamina en la leche humana depende del consumo de la madre y su exposición al sol. Las madres con deficiencia de vitamina D producirán leche con baja actividad antirraquítica y sus hijos tendrán, por lo tanto, bajas concentraciones de vitamina D, salvo que reciban un complemento o se expongan al sol.<sup>3</sup>

A las ocho semanas de vida, el recién nacido con lactancia materna exclusiva de madres con deficiencia de vitamina D y sin exposición al sol tendrán valores séricos bajos; en cambio, si la madre no tiene deficiencia y su leche tampoco, el hijo no la tendrá.<sup>3</sup>

## VITAMINA D Y MENOPAUSIA

Durante la menopausia, el hipoestrogenismo está ligado a bajas concentraciones de vitamina D porque los estrógenos son esenciales en la actividad renal de ésta. Mantener concentraciones óptimas de vitamina D en la posmenopausia disminuye el riesgo de osteoporosis y de fracturas en las pacientes que ya padecen la enfermedad. Por tanto, las mujeres con masa ósea baja deben recibir complementos con esta vitamina.<sup>3</sup>

## SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

El consenso científico actual coincide en considerar las concentraciones séricas de vitamina D en los límites de 20 a 100 ng/mL como normales, mientras que muchas guías sugieren como ob-

jetivo mantener los valores arriba de los 50 ng/mL. Sin embargo, al referirse a los tratamientos disponibles para corregir la deficiencia de vitamina D en el organismo, surge una multitud de opiniones diferentes en relación con la cantidad diaria ideal que debe administrarse y con la forma activa.

En décadas pasadas, la administración de dosis altas de vitamina D (incluso hasta 600,000 UI al día) para tratar ciertas enfermedades crónicas se asoció con hipercalcemia, alteración de la función renal y otros desenlaces adversos. En cambio, los estudios clínicos más recientes que evaluaron los eventos adversos del aporte complementario de vitamina D, señalan que las dosis de 100,000 UI son seguras y no se asocian con riesgo de hipercalcemia o de nefrocalcinosis. En ninguno de los trabajos publicados se rebasa la dosis de 240 ng/mL, el umbral teórico para la manifestación clínica de hipercalcemia.

Ante un déficit severo de vitamina D debe establecerse un esquema terapéutico en dos etapas: la primera con una dosis alta de carga y otra de mantenimiento. En este sentido, se ha reportado la indicación de la “dosis de carga” para alcanzar la concentración objetivo plasmática de vitamina D de 30 ng/mL y el empleo de distintos regímenes posológicos (diaria, semanal, quincenal o mensual). En relación con este tema existen distintas posturas: implementar dosis diarias durante un tiempo corto o indicar una dosis de carga inicial seguida por dosis altas de vitamina durante un periodo corto; en cada caso esto permitirá lograr concentraciones en los límites apropiados que van de los 30 a los 50 ng/mL e, incluso, superiores.<sup>17</sup>

Resulta interesante considerar que, en pacientes con marcadores inflamatorios elevados como los obesos, se ha establecido que el aporte necesario debe ser de dos a tres veces superior al establecido para la población general, mientras



que, en pacientes con sobrepeso, la dosis debe ser al menos 1.5 veces superior.<sup>17</sup>

Una de las estrategias propuestas es la de Grant y su grupo, quienes proponen una dosis de 10,000 UI al día durante un mes para alcanzar rápidamente el objetivo de concentraciones entre 40 y 60 ng/mL, para luego continuar con 5000 UI al día algunas semanas más. Llama la atención la alta dosis propuesta desestimando los posibles efectos tóxicos; sin embargo, existen estudios que afirman que una dosis de 10,000 UI al día durante cuatro a seis meses carece de efectos adversos.<sup>17</sup>

Lo anterior fue comprobado por Amir y colaboradores, quienes estudiaron a mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas. Del mismo modo, el equipo de investigadores dirigido por Holick, uno de los grupos más destacados en la investigación de la vitamina D, indicó el complemento a pacientes oncológicos con altas dosis de vitamina D sin que se hubieran registrado casos de toxicidad; por el contrario, mejoró la microbiota intestinal de los pacientes tratados. El mismo grupo trabajó con 10,000 UI al día durante seis meses sin provocar hipercalcemia y logró concentraciones de vitamina D de  $78.6 \pm 13$  ng/mL. En un hospital de Cincinnati, Ohio, un grupo de pacientes psiquiátricos fue tratado con dosis de entre 5000 y 50,000 UI al día durante 16 meses sin registrarse efectos adversos; solo se recomendó que, si el paciente también recibía complementos con calcio, la dosis no debería ser alta para reducir el riesgo de hipercalcemia.<sup>17</sup>

En otros trabajos las apuestas fueron, incluso, superiores: algunos propusieron dosis iniciales de 100,000 UI para alcanzar concentraciones séricas mayores a 20 ng/mL, y de 300,000 UI si se buscaban concentraciones mayores a 30 ng/mL. Se han llegado, incluso, a sugerir dosis iniciales mayores a 500,000 UI en adultos sanos.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La vitamina D es una sustancia fundamental en muchos procesos fisiológicos. Es una prohormona que actúa en varios sistemas del organismo y más allá de sus efectos esqueléticos, ampliamente conocidos, en la actualidad cobra importancia su aplicación en distintos aspectos de la salud femenina.

Durante la edad fértil de la mujer, las concentraciones altas de vitamina D se relacionan con la calidad de los ovocitos y la receptividad endometrial para la implantación embrionaria, así como con la reserva ovárica y el factor masculino que, en consecuencia, influyen en el desenlace de las técnicas de reproducción asistida, además de su ya bien conocido efecto en el embarazo, la lactancia y la menopausia.

Por el contrario, el déficit de vitamina D puede implicar alteraciones metabólicas, entre las que se incluye el síndrome de ovario poliquístico, además de facilitar la miomatosis uterina o la endometriosis. La deficiencia de esta vitamina es una situación más frecuente de lo que se piensa y, por lo tanto, debe prevenirse y, en caso necesario, intervenir para evitar las complicaciones tempranas o tardías con las que se relaciona esta falta.

En la práctica clínica, tomar decisiones acerca de los distintos tratamientos es siempre difícil, y más aún cuando existe polémica de cuándo, cómo y cuánto. En general, parece eficaz y seguro el consumo de vitamina D con el esquema de dosis altas, pues aumenta el apego al tratamiento por su comodidad y no representa mayor riesgo de toxicidad; además de que permite una corrección pronta de las concentraciones séricas de la vitamina, sobre todo en los pacientes en quienes se desea alcanzar el objetivo en poco tiempo, como pueden ser las mujeres que ingresarán a algún tratamiento de reproducción.

Así, la suplementación prolonga y extiende sus beneficios hacia la salud de la madre y su hijo, reduciendo los riesgos y la morbilidad y mortalidad para ambos.

## REFERENCIAS

1. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)* 2017; 16 (1): 5-21. doi: 10.14310/horm.2002.1715.
2. López-Villaverde V, Hato-Castro MT. Implicaciones de la vitamina D3 en la reproducción humana. *Rev Iberoam Fertil Reprod Hum* 2016; 33 (3): 9-32.
3. Gallo-Vallejo JL, Gallo-Padilla D, Gallo-Vallejo FJ. Importancia de la vitamina D en la salud de la mujer. Enfoque multidisciplinar. *Toko Gin Pract* 2015; 74 (4): 63-70.
4. Hato-Castro MT. Relevancia de la Vitamina D3 en la reproducción. Trabajo de fin de máster. Universidad de Oviedo/ Centro Internacional de Postgrado. 2016.
5. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, JBilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999; 64 (6): 430-435. doi: 10.1016/s0039-128x(99)00012-4.
6. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (2): 142-147. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8.
7. Gilligan M. Vitamina D y fertilidad femenina. *OSECAC* 2019; 0: 1-8.
8. Turan OD. Vitamin D level and infertility. *Meandros Med Dent J.* 2018; 19: 106-110. DOI:10.4274/meandros.2399.
9. Garza-Garza MA, Aguilar-Melgar AE, Dávila-Garza SA, Galache-Vega P, et al. Correlación de los valores de vitamina D con los de hormona antimülleriana en mujeres con infertilidad. *Ginecol Obstet Mex* 2020; 88 (12): 833-838. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498>.
10. Corachán García A. Understanding the effect of vitamin D treatment on human uterine leiomyoma growth using in vitro and in vivo models. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 2019.
11. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod* 2012; 86 (4): 116. doi: 10.1095/biolreprod.111.098145.
12. Ciavattini A, Delli-Carpini G, Serri M, Vignini A, et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (52): e5698. doi: 10.1097/MD.0000000000005698.
13. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health – A Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015; 7 (6): 4139-4153. doi: 10.3390/nu7064139.
14. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D – roles in women’s reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146.
15. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The “supplementation of vitamin D and reproductive outcome” (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19 (1): 395. doi: 10.1186/s12884-019-2538-6.
16. Sánchez A. Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto. *Actual Osteol* 2014; 10 (3): 265-269.
17. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Investig Arterioscler* 2020; 32 (6): 267-277. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3675>

## Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos

### Molecular aspects in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes.

Lina María Martínez-Sánchez,<sup>1</sup> Laura Herrera-Almanza,<sup>2</sup> Alejandro Hernández-Martínez,<sup>2</sup> Manuela Carvajal-Alzate,<sup>2</sup> Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>2</sup> María Antonia Correa-Saavedra<sup>2</sup>

#### Resumen

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células troncohematopoyéticas, que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz, con citopenias en sangre periférica y mayor riesgo de leucemia mieloide aguda. Aunque la citogenética continúa siendo un indicador pronóstico muy valioso, la genética molecular ha comenzado a tener un papel importante en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. El comportamiento clínico es poco predecible y variable, pues un tercio de estos pacientes logran una supervivencia comparable a la esperada para su edad; mientras que otros fallecen a los pocos meses del diagnóstico como consecuencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia medular, asociadas o no con evolución a leucemia mieloide aguda. Quienes padecen este trastorno hematológico suelen quejarse de fatiga, tolerancia disminuida al ejercicio, menos frecuentemente de sangrado, equimosis, infecciones bacterianas recurrentes, además de hallar hepatomegalia y esplenomegalia. En la actualidad existen pruebas moleculares que permiten entender el síndrome mielodisplásico especialmente en la elección de la terapia específica según el tipo de mutaciones identificadas, lo que permite tener mejores respuestas terapéuticas y mejor pronóstico de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Síndromes mielodisplásicos; hematopoyesis; cariotipo.

#### Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders of hematopoietic stem cells, which are characterized by inefficient hematopoiesis, with peripheral blood cytopenia and increased risk of developing acute myeloid leukemia. Although cytogenetics continues to be a very valuable prognostic indicator, molecular genetics has begun to play an important role in the diagnosis and prognosis of the disease. The clinical behavior is variable and very unpredictable, since a third of these patients achieve a survival comparable to that expected for their age, still being carriers of the disorder; while others die within a few months of diagnosis as a result of complications related to bone marrow failure, associated or not with evolution to acute myeloid leukemia. Those who suffer this hematological disorder usually complain of fatigue, decreased tolerance to exercise, and, less frequently, bleeding, ecchymosis, recurrent bacterial infections, in addition to hepatomegaly and splenomegaly. Nowadays, there are molecular tests that allow understanding myelodysplastic syndromes, especially when choosing specific therapies depending on the mutation type identified, allowing better therapeutic responses and better prognosis of the disease.

**KEYWORDS:** Myelodysplastic syndromes; Hematopoiesis; Karyotype.

<sup>1</sup>Bacterióloga, especialista en Hematología, Magister en Educación.

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 3 de noviembre 2019

**Aceptado:** 24 de febrero 2020

#### Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez  
linam.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Sánchez LM, Herrera-Almanza L, Hernández-Martínez A, Carvajal-Alzate M, Roldán-Tabares MD, Correa-Saavedra MA. Aspectos moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. Med Int Méx 2022; 38 (1): 85-98.

## ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células troncohematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz con citopenias en sangre periférica y mayor riesgo de padecer leucemia mieloide aguda.<sup>1,2</sup> Los síndromes mielodisplásicos constituyen una enfermedad neoplásica de difícil abordaje clínico por su complejidad y por las limitadas posibilidades de terapia específica con las que se cuenta actualmente, debido a que por lo general se manifiestan en pacientes de edad avanzada con otras comorbilidades.<sup>3</sup>

El síndrome mielodisplásico tiene un amplio espectro clínico que puede ir desde enfermedades poco sintomáticas hasta enfermedades agresivas similares a la leucemia aguda, lo que dificulta su manejo y tratamiento que llevó a la creación de sistemas de clasificación de riesgo en búsqueda de terapias adaptadas a cada situación.<sup>4,5,6</sup> Varios modelos de pronóstico, como el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) y su versión revisada (IPSS-R), permiten la estratificación de los pacientes en categorías de riesgo según el grado y el número de citopenias, anomalías citogenéticas observadas y porcentaje de blastos de médula ósea.<sup>2,3,7</sup> El otro es el índice pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS) en el que se considera el grado de dependencia transfusional, el subtipo de síndrome mielodisplásico, las comorbilidades y la presencia de displasia multilínea.<sup>3</sup>

En la actualidad el diagnóstico todavía se basa en la citología, histología, citogenética y citometría de flujo de la médula ósea. El objetivo final de las pruebas genómicas es traducir el conocimiento de las mutaciones genéticas en un uso clínico que pueda ayudar en el diagnóstico, el pronóstico y la predicción del beneficio de las terapias.<sup>8</sup> La citogenética sigue siendo un indi-

cador pronóstico muy poderoso en el síndrome mielodisplásico y se utiliza en la evaluación de riesgos en el análisis inicial del síndrome mielodisplásico; sin embargo, la genética molecular ha comenzado a tener un papel importante en el diagnóstico y se usa cada vez más para predecir el resultado de la enfermedad;<sup>8,9</sup> por este motivo se decidió hacer una revisión que incluyera algunas bases generales de la enfermedad y los mecanismos moleculares actualmente reportados en la bibliografía para el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones frente al tratamiento de esta enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la incidencia mundial del síndrome mielodisplásico es de 2 a 4 casos por 100,000 personas por año y puede, incluso, llegar hasta 30 por 100,000 en los individuos mayores de 70 años; la aparición en la edad pediátrica o en el adulto joven es rara y con poca frecuencia se han descrito casos de síndrome mielodisplásico familiar.<sup>10</sup>

Enfermedades como ésta se observan mayoritariamente en los supervivientes a largo plazo de enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos tratados con terapia oncológica con agentes citotóxicos.<sup>11</sup>

Los síndromes mielodisplásicos en edad pediátrica constituyen alrededor del 3% de todos los síndromes mielodisplásicos y el 9% de todas las enfermedades hematológicas malignas, con frecuencia aproximada a la de las leucemias mieloides agudas; este grupo de enfermedades suelen asociarse con enfermedades cromosómicas (trisomía 21 y 8), neutropenias congénitas (agranulocitosis, síndrome de Kostmann, síndrome de Schwamann), neurofibromatosis 1, síndrome de Li Fraumeni (mutación constitucional de p53), anomalías congénitas (anemia de Fanconi, ataxia telangiectásica), monosomía 7



familiar e inmunodeficiencias congénitas.<sup>10</sup> En adición, el síndrome mielodisplásico en niños se asocia estrechamente con exposiciones citotóxicas y largo antecedente de anemia aplásica adquirida.<sup>12,13</sup> En cuanto a mutaciones, la GAT2 (que ocurre en población pediátrica) suele ser significativamente mayor en los individuos con enfermedad avanzada (15%), en comparación con los síndromes mielodisplásicos de grado inferior (4%); sorprendentemente, el 70% de los pacientes con estas mutaciones tienen monosomía, frente al 11% que no la padecen.<sup>14</sup>

En Estados Unidos la incidencia anual de síndrome mielodisplásico es de 4.1 casos por 100,000 habitantes; mientras que en Europa la incidencia varía entre 2 y 20 casos por 100,000 habitantes, con supervivencia de 9 a 144 meses, que es más elevada en el Reino Unido y más baja en Europa del Este. La edad promedio de manifestación es de 65 años en la población general y la forma más común en el síndrome mielodisplásico es la displasia multilineal.<sup>15</sup> En cuanto a los pacientes ancianos, la mediana de edad es de 76 años en el momento del diagnóstico, y la gran mayoría de casos (86%) ocurren en individuos de 60 años o más; el 56% de los casos en ancianos corresponden a personas mayores de 75 años.<sup>16</sup> Se cree que el síndrome mielodisplásico esporádico primario, el subtipo más común diagnosticado en ancianos, es multifactorial y surge debido a un daño genético acumulado en el tiempo.<sup>12</sup>

Por tanto, la incidencia de síndrome mielodisplásico aumenta con la edad; según los datos del 2001 del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la incidencia en menores de 40 años se estima en 0.14 por 100,000, pero aumenta a más de 36 por 100,000 en pacientes de 80 o más años.<sup>12</sup>

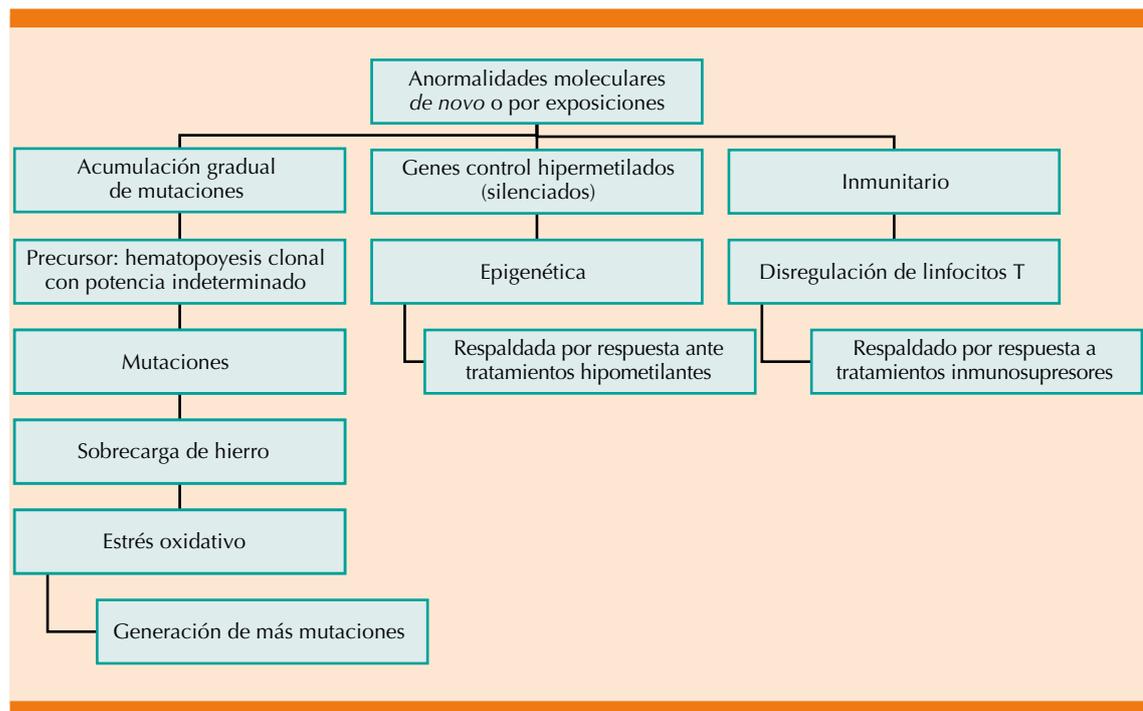
Ahora bien, en Colombia no existen datos epidemiológicos en cuanto al síndrome mielodisplásico, se desconoce su incidencia y

prevalencia, al igual que las particularidades de los pacientes que la padecen.<sup>15</sup> Sin embargo, se sabe que la edad promedio de diagnóstico es de 75 años debido a que los pacientes asintomáticos que tienen esta malignidad hematológica llegan tardíamente a un enfoque clínico adecuado. A saber, el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de síndrome mielodisplásico es de 90 días en nuestro país.<sup>15</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

El síndrome mielodisplásico es fisiopatológicamente heterogéneo y complejo, pues se ha encontrado un amplio espectro de anomalías moleculares que llevan a su aparición.<sup>17</sup> Incluso en un mismo paciente, a pesar de la dominancia de un clon en particular, pueden encontrarse múltiples clones con diferentes mutaciones que aportan a la progresión de la enfermedad.<sup>17</sup> Un rasgo común es la disrupción de la diferenciación eritroide, con tendencia a la muerte celular.<sup>18</sup> Asimismo, la actividad fagocítica de los macrófagos se perturba a pesar de estar aumentados en número, llevando a la incapacidad para reconocer y fagocitar las células displásicas.<sup>19</sup>

Sin embargo, la fisiopatología del síndrome mielodisplásico presenta diversas teorías que se muestran en la **Figura 1**. Todas afirman que es un proceso escalonado, con acumulación gradual de mutaciones que alteran la función celular a partir de alteraciones iniciales que llevan a la reducción en la capacidad de reparación del ADN,<sup>17</sup> las cuales pueden ser *de novo* o producto de exposiciones ambientales. Se han identificado más de 50 mutaciones somáticas en el síndrome mielodisplásico, implicadas principalmente en los procesos de *splicing* del ARN, la modificación de histonas y la metilación del ADN.<sup>20</sup> Entre las mutaciones implicadas se han descrito DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, RUNX1, SF3B1, U2AF1, SRSF2, entre otras.<sup>21</sup> **Figura 2**



**Figura 1.** Teorías que explican la fisiopatología del síndrome mielodisplásico.<sup>21</sup>  
Fuente: Los autores.

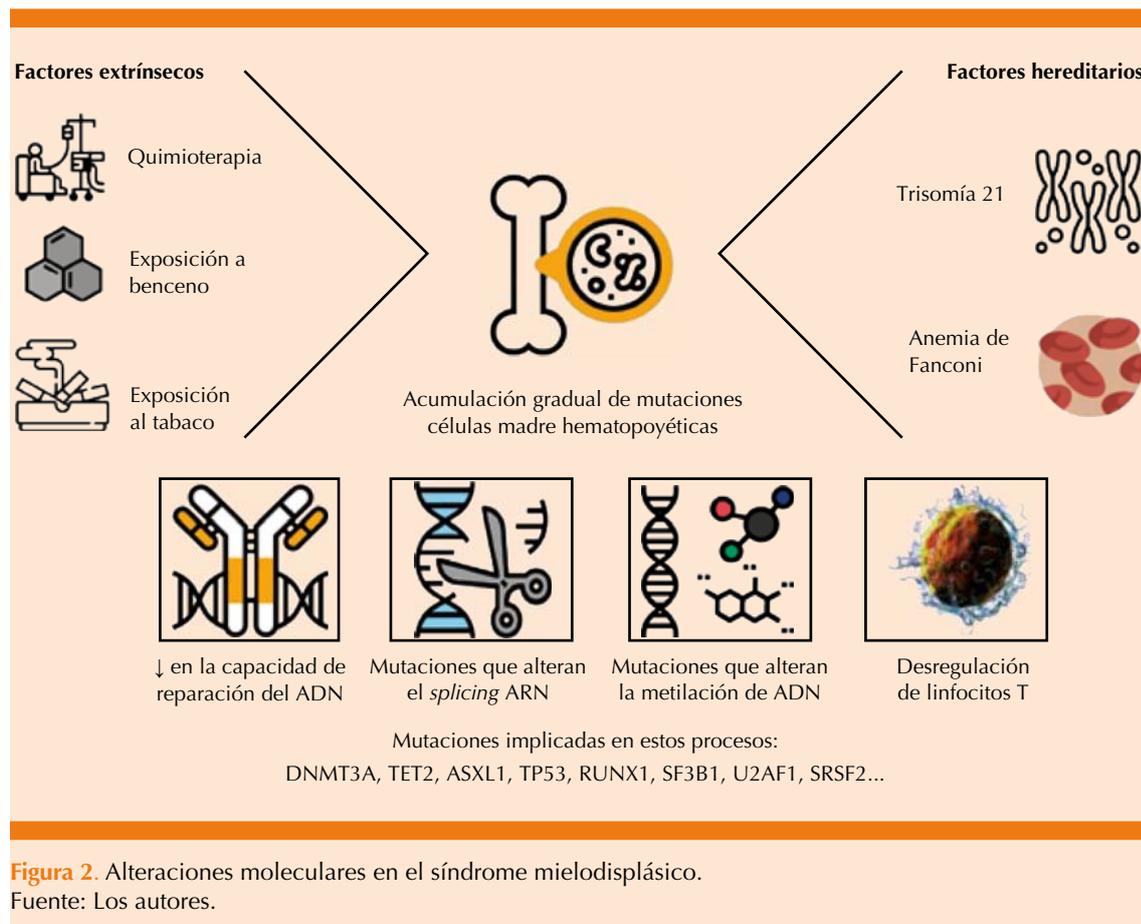
El estrés oxidativo asociado con sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones a las que se someten estos pacientes y la alteración del metabolismo del mismo también lleva a la acumulación de mutaciones, lo que causa progresión del síndrome mielodisplásico. Uno de los genes implicados en la alteración del metabolismo normal del hierro mitocondrial es el gen SF3B1.<sup>22</sup>

Por otro lado, se está investigando el posible papel de las células madre mesenquimales, un tipo de células no hematopoyéticas que residen en la médula ósea y ayudan a mantener el microambiente hematopoyético; se ha estudiado que estas células están alteradas estructural, funcional y epigenéticamente en pacientes con síndrome mielodisplásico.<sup>23</sup> Igualmente, se ha investigado el papel de los microRNA (miRNA),

cuya expresión se ha encontrado aumentada en pacientes con trisomía del cromosoma 8 y trisomía 1q.<sup>24</sup>

### MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Como ya se ha mencionado, el síndrome mielodisplásico es un grupo diverso de múltiples enfermedades que tienen su génesis a partir de una célula madre hematopoyética clonal.<sup>25</sup> En este síndrome ocurre la depleción en la síntesis de varias líneas celulares; además, puede observarse una transformación a leucemia mieloide aguda que representa el 10 al 20% de los casos, por lo que no es extraño que este fenómeno de transformación ocurra con frecuencia en estos pacientes.<sup>26</sup> La anemia, que pertenece al conjunto de sus manifestaciones, es la citopenia más común en el síndrome mielodisplásico y puede



estar presente en hasta el 80% de los casos al momento de establecer el diagnóstico.<sup>26</sup> Para evaluar cuál es el posible riesgo de transformación leucémica se tienen en cuenta variables como las anomalías citogenéticas características, el número de linajes hematopoyéticos afectados y los blastos de la médula ósea.<sup>27</sup>

Este síndrome puede surgir o precipitarse en el contexto de una exposición previa a toxinas ambientales, radioterapia o quimioterapia, que ocurra en individuos con enfermedades autoinflamatorias y que reciban medicamentos relacionados con el tratamiento de las mismas; por lo que es importante buscar estos antecedentes en el contexto clínico.<sup>27</sup>

El comportamiento clínico es poco predecible y variable, pues un tercio de estos pacientes logran una supervivencia comparable a la esperada para su edad; mientras que otros fallecen a los pocos meses del diagnóstico como consecuencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia medular, asociadas o no con evolución a leucemia mieloide aguda.<sup>28</sup>

En términos clínicos, los hallazgos en los pacientes con síndrome mielodisplásico se caracterizan no solo por la reducción cuantitativa en la síntesis de eritrocitos, plaquetas y granulocitos maduros, sino también por la alteración cualitativa de los mismos, hecho que lleva a una alteración en su función. En términos generales, esto conlleva

a los principales fenómenos clínicos que se observan en esta población de pacientes, como anemia, aumento de la predisposición al sangrado y tendencia a la infección.<sup>27,29</sup> El 60% de los pacientes muestran palidez cutánea relacionada con la anemia y aproximadamente una cuarta parte tienen petequias o equimosis que se correlaciona con la trombopenia.<sup>29</sup> La intensidad del síndrome anémico habitualmente es moderada, debido a la instauración crónica de la anemia; y la mayoría de los pacientes pueden manifestar en mayor o menor medida: astenia, fatiga, angina de esfuerzo, acúfeno y en muchas ocasiones éstas son la causa por la que consultan.<sup>30</sup>

Asimismo, los pacientes pueden manifestar infecciones relacionadas directamente con la neutropenia, pero también debido a las alteraciones funcionales presentes en los granulocitos como los defectos en la fagocitosis, la adhesión y la quimiotaxis; las infecciones bacterianas son las más frecuentes y entre ellas la neumonía y la neutropenia febril sin foco.<sup>30,31</sup> Aunque las infecciones causadas por otros gérmenes como hongos, virus y micobacterias pueden aparecer, son raras y se relacionan con el inicio del tratamiento inmunosupresor.<sup>30,32</sup>

## DIAGNÓSTICO E IMPLICACIONES MOLECULARES

El diagnóstico del síndrome mielodisplásico se establece mediante el conteo de blastos inmaduros en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) y la evaluación de la displasia en las células hematopoyéticas.<sup>33</sup>

Para diagnosticar y clasificar los casos del síndrome mielodisplásico se utiliza la FAB (French-American-British) y la OMS (Organización Mundial de la Salud); se puede distinguir de otras citopenias, como la anemia secundaria y la anemia aplásica mediante el uso de datos clínicos, hematológicos y evaluación de la

morfología de las células hematopoyéticas, sin embargo, en la práctica clínica sigue siendo difícil incluso para hematólogos capacitados;<sup>33</sup> ya que el reconocimiento de displasia suele ser deficiente principalmente en pacientes que no tienen elevados los marcadores morfológicos, como sideroblastos en anillo o exceso de blastos.<sup>34</sup>

La evaluación morfológica de la displasia de médula ósea representa la base de la clasificación de la OMS, para definir el subtipo de síndrome mielodisplásico y determinar el pronóstico. La combinación entre la displasia de médula ósea y la citogenética permite establecer el diagnóstico concluyente de síndrome mielodisplásico; sin embargo, esto se observa en pacientes con la enfermedad más avanzada.<sup>33</sup> El bajo porcentaje de blastos o una displasia leve que puede ocurrir en el síndrome mielodisplásico hipoplásico puede dificultar aún más el diagnóstico.<sup>33,34</sup>

La citometría de flujo para determinar el inmunofenotipo fue introducida por la OMS para diagnosticar, clasificar, estadificar y monitorizar neoplasias hematológicas, ya que mejora la evaluación de la displasia medular.<sup>34</sup> Es altamente sensible en la identificación de pacientes con probabilidad de sufrir enfermedad clonal, es decir, un síndrome mielodisplásico que carece de marcadores de diagnóstico específicos, como el exceso de blastos, sideroblastos en anillo o aberraciones en el cariotipo.<sup>34</sup> En el **Cuadro 1** se mencionan las ventajas de la citometría de flujo en el diagnóstico del síndrome mielodisplásico.

Las alteraciones en el cariotipo que implican pérdida de material genético y traslocaciones se detectan en aproximadamente el 50% de los síndromes mielodisplásicos primarios y su existencia se convierte en un marcador de hematopoyesis clonal.<sup>34</sup>

La citogenética convencional (CC) es el patrón de referencia para establecer la composición



**Cuadro 1.** Ventajas de la citometría de flujo en el diagnóstico del síndrome mielodisplásico<sup>34</sup>

Diagnóstico	Ventaja
Imunofenotipo	Método exacto para la evaluación cuantitativa y cualitativa de las células hematopoyéticas Detección de anomalías en la expresión de varios antígenos celulares
Aberraciones	Identificación de aberraciones específicas entre diferentes linajes de células hematopoyéticas

genética y correlacionarla con el trastorno, y de esta manera comprender las bases moleculares de la enfermedad; sin embargo, puede verse limitada por una baja actividad mitótica *in vitro* de las células cancerosas. En esos casos el análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) proporciona una detección rápida y confiable de las anomalías implicadas en el pronóstico, pero desafortunadamente las sondas están restringidas a la detección de anomalías genéticas específicas.<sup>35,36</sup> En el **Cuadro 2** se comparan ambos métodos.

En ausencia de displasia morfológica se han identificado una serie de aberraciones cromosómicas: del(5q), -7/del(7q), del(9q), -13/del(13q), del(11q)/t(11q), del(12p)/t(12p), -17/del(17p)/i(17q), +19/t(19) e isodisómico (Xq13).<sup>37</sup>

El síndrome mielodisplásico se ha caracterizado genéticamente y se han identificado mutaciones somáticas en genes TET2, ASXL1, CBL, ETV6, EZH2, IDH1, IDH2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1 y TP53, además, se han visto implicados genes del espliceosoma, como SF3B1, SRSF2, U2AF35 y ZRSR2 y, en menor medida, SF3A1, SF1, U2AF65 y PRPF40B.<sup>34,37</sup>

Se ha reportado que un 52% de pacientes con citogenética normal tiene al menos una mutación y este porcentaje puede aumentar si se trata de genes que codifican factores del empalme de exones.<sup>34</sup>

La cantidad del gen mutado en el tumor de Wilms (WT1) que se encuentra en sangre periférica y médula ósea es baja en los subtipos de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, como la anemia resistente (AR) según la clasificación FAB, y es alta en los subtipos de mayor riesgo, como la anemia resistente con exceso de blastos (AREB).<sup>33</sup> Lo que sugiere que el WT1 podría ser un marcador pronóstico para pacientes con síndromes mielodisplásicos; sin embargo, el diagnóstico diferencial entre síndromes mielodisplásicos y otras enfermedades que muestran citopenia no se ha abordado por completo.<sup>33</sup>

Existen pruebas moleculares que incluyen la hibridación genómica comparativa o CGH (por

**Cuadro 2.** Comparación entre citogenética convencional e hibridación *in situ* con fluorescencia<sup>36</sup>

Citogenética convencional	Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
Patrón de referencia	Prueba complementaria
Proceso complejo	Proceso más simple
Depende de la actividad mitótica de las células	No depende de la actividad mitótica de las células
Interpretación limitada por la baja calidad de las bandas cromosómicas	Detección cuantitativa más rápida
Ofrece un análisis imparcial de los cromosomas en número y estructura	Solo puede detectar la presencia o ausencia de la aberración del cromosoma específico, para la cual la sonda está destinada a detectar
Es superior en el análisis citogenético inicial de casos de síndrome mielodisplásico	No agrega diagnóstico significativo o valor pronóstico en el síndrome mielodisplásico

sus siglas en inglés de *Comparative Genomic Hybridization*), los microarreglos para la detección de polimorfismos de un solo nucleótido, la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, secuenciación de próxima generación, que han permitido entender el síndrome mielodisplásico especialmente en la elección de la terapia específica dependiendo del tipo de mutaciones identificadas.<sup>37</sup>

### CLASIFICACIÓN Y CORRELACIÓN CLÍNICA

Para un apropiado abordaje clínico y terapéutico, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado los síndromes mielodisplásicos en función de su riesgo. **Cuadro 3**

Teniendo en cuenta que los síndromes mielodisplásicos son un grupo de trastornos mieloides clonales caracterizados por citopenia progresiva debido a una hematopoyesis inefectiva (y con riesgo de transformación variable a leucemia mieloide aguda), es apenas natural que su expresión clínica y clasificación vaya de la mano con los hallazgos de laboratorio (CSC de rutina), que marcan la pauta para realizar un estudio más exhaustivo y, en consecuencia, tomar una biopsia de médula ósea, que mostrará hiperplasticidad con grados variables de displasia, con o sin células sanguíneas inmaduras, que darán

luzes para hacer la acertada categorización.<sup>38,39</sup> Los pacientes con síndrome mielodisplásico generalmente tienen anemia y otras citopenias, ahora bien, una población de glóbulos rojos dismórficos que incluya macrovalocitos, neutrófilos con hiposegmentación nuclear (células de Pelger-Huët) e hipogranulación de neutrófilos y plaquetas son hallazgos frecuentes en el frotis sanguíneo.<sup>40</sup>

Una médula ósea con displasia que implica al menos el 10% de las células del linaje mieloide, es patognomónica de los síndromes mielodisplásicos, ésta puede acompañarse de sideroblastos en anillo (que reflejan la acumulación anormal de hierro a nivel mitocondrial) y signos de desritropoyesis.<sup>40</sup> La sobrecarga de hierro en el síndrome mielodisplásico comienza antes de que los pacientes se vuelvan transfusión-dependientes debido a que el proceso de eritropoyesis ineficaz suprime la producción de hepcidina en el hígado, por tanto, conduce a una absorción intestinal de hierro sin restricciones.<sup>41</sup>

Quienes padecen este trastorno hematológico suelen quejarse de fatiga, tolerancia disminuida al ejercicio y menos frecuentemente de sangrado, equimosis, infecciones bacterianas recurrentes, además de hallar hepatomegalia y esplenomegalia en un 5-10% de los pacientes.<sup>39</sup>

**Cuadro 3.** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del síndrome mielodisplásico<sup>38</sup>

Bajo riesgo: menos de 5% de blastos	Alto riesgo: 5-19% de blastos
Síndrome mielodisplásico con displasia monolinaje	Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 1 5-9% de blastos, 2-4% de blastos en extendido de sangre periférica (o ambas situaciones)
Síndrome mielodisplásico con displasia monolinaje más anillos sideroblásticos	Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 2 10-19% de blastos, cuerpos de Auer o 5-19% de blastos en extendido de sangre periférica.
Síndrome mielodisplásico con displasia multilínaje con y sin anillos sideroblásticos	
Síndrome mielodisplásico con deleción aislada de (5q)	Ahora se incluyen la mayoría de los casos antes clasificados como leucemia eritroide aguda
Síndrome mielodisplásico inclasificable	



Pueden existir asociaciones raras entre síndrome mielodisplásico y el síndrome de Gorlin en población pediátrica;<sup>42</sup> y se han descrito casos de síndrome mielodisplásico concomitante con dermatosis neutrofílica xantomizada en población adulta.<sup>43</sup>

## POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Si bien los síndromes mielodisplásicos son poco comunes en la población pediátrica, se realizó la categorización CCC que fue propuesta y validada por el grupo de Toronto en el año 2000. En ella se evalúa lo observado en el **Cuadro 4**.<sup>13</sup>

La población pediátrica difiere en su manifestación clínica con su contraparte adulta, ya que, en cuanto al estudio de médula ósea, se caracteriza por hipocelularidad de la misma, que acompaña a la hematopoyesis ineficaz y citopenia periférica clásicas, que pueden asociarse con alteraciones citogenéticas que en los últimos años han adquirido mayor relevancia como factor de pronóstico.<sup>13</sup>

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad frecuente en estos pacientes, ya que se desencadena a partir de tratamientos oncológicos con

agentes citotóxicos, entre otros. Ambos procesos, la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, generan síntomas en el 75 al 100% de los pacientes, con clínica predominante de astenia y debilidad debidas a la anemia, manifestaciones hemorrágicas leves, como epistaxis y petequias, además de fiebre que se manifiesta en el 40-60% de los pacientes, con trombocitopenia constante.<sup>11</sup>

## PUNTAJES DE PRONÓSTICO

Los síndromes mielodisplásicos muestran una gran variabilidad pronóstica en relación con la supervivencia global y con la transformación a leucemia mieloide aguda.<sup>7</sup> Debido a su variedad de manifestaciones clínicas, es necesario precisar el pronóstico para adaptar el tratamiento al riesgo estimado. Uno de los índices de pronóstico más utilizados actualmente es el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS), capaz de estratificar a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con su supervivencia global y libre de progresión de leucemia mieloide aguda, así: grupo de riesgo bajo: 0 puntos; intermedio -1: 0.5-1 puntos; intermedio -2: 1.5-2 puntos, alto:  $\geq 2.5$  puntos (**Cuadro 5**).<sup>30,44</sup> Los pacientes con enfermedad de mayor riesgo incluyen a aquéllos en las categorías intermedio -2 y de alto riesgo, que tienen una mediana de supervivencia global de 1.2 y 0.4 años, respectivamente, con mayores tasas de evolución a leucemia mieloide aguda.<sup>7,45</sup>

Pese a ser muy utilizado, los estudios de citogenética y las grandes series de pacientes han permitido precisar el valor pronóstico de ciertas alteraciones citogenéticas que anteriormente no eran tenidas en cuenta en el IPSS; situación que dio lugar a la creación del Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) que, al incluir estas nuevas alteraciones, ha permitido estratificar a los pacientes en cinco grupos de riesgo así: muy bajo: 0-1.5 puntos; bajo: 1.5-3 puntos; intermedio: 3-4.5 puntos; alto: 4.5-6

**Cuadro 4.** Clasificación CCC<sup>13</sup>

Categoría	Idiopática
	Enfermedad relacionada con el tratamiento
	Enfermedad relacionada con el síndrome
Citología	Citopenia resistente con sideroblastos en anillo
	Citopenia resistente con exceso de blastos (5-29%)
	Citopenia resistente con displasia y exceso de blastos
Citogenética	Normal
	Anormal
	Desconocida

**Cuadro 5.** Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS)

Variable pronóstica	0 puntos	0.5 puntos	Un punto	1.5 puntos	Dos puntos
Porcentaje de blastos en médula ósea	< 5%	5-10%		11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

\*Cariotipo bueno: normal, -Y, deleción (5q), deleción (20q) como anomalías únicas; malo: complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; intermedio: otras anomalías únicas o dobles.

puntos; muy alto: más de seis puntos (**Cuadro 6**); los pacientes en riesgo alto y muy alto tienen una mediana de supervivencia global de 19 y 10 meses, respectivamente.<sup>7,30,45</sup>

Por otro lado, en 2007 surgió el sistema de puntuación pronóstico basado en la clasificación del síndrome mielodisplásico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS) que incluye nuevos conceptos, como la importancia de la dependencia transfusional para el pronóstico,<sup>6,30</sup> con la ventaja adicional de que esta escala puede aplicarse de manera confiable en cualquier momento durante el tratamiento, no solo en el momento del diagnóstico, y clasifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo: muy bajo: 0 puntos; bajo: un punto; intermedio: 2 puntos; alto: 3-4 puntos; muy alto: 5-6 puntos (**Cuadro 7**). Los pacientes en los grupos de riesgo alto

o muy alto tenían una mediana de supervivencia global de 1.6 y 0.7 años, respectivamente.<sup>30,45</sup>

Otros parámetros que se han sido tenido en cuenta como factores de mal pronóstico de acuerdo con la bibliografía son: la sobrecarga férrica (ferritina superior a 1000 ng/mL), la existencia de mielofibrosis, la trombopenia grave (menos de 30,000 x 10<sup>9</sup>/L) y la neutropenia grave (menos de 0.5 x 10<sup>9</sup>/L).<sup>30</sup>

Además de las escalas mencionadas, puede considerarse que los pacientes con anomalías en el cromosoma 7 o con una citogenética compleja, independientemente de las puntuaciones de riesgo, tienen una enfermedad de mayor riesgo.<sup>46</sup> Los pacientes con síndrome mielodisplásico secundario, es decir cuya enfermedad es resultado de quimioterapia o radiación previa, generalmente

**Cuadro 6.** Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R)

Variable	0 puntos	0.5 puntos	Un punto	1.5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo de riesgo citogenético*	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Malo	Muy malo
Porcentaje de blastos en médula ósea	0-2		3-4.9		5-10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-9.9	< 8			
Plaquetas x 10 <sup>9</sup>	≥ 100	50-99	< 50				
Polimorfonucleares x 10 <sup>9</sup>	≥ 0.8	< 0.8					

\*Grupo de riesgo citogenético. Muy bueno: -Y, deleción(11q) aisladas; bueno: normal, deleción(5q), deleción(12p) y deleción(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen deleción(5q); intermedio: deleción(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente; mala: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías; muy mala: anomalías complejas con más de 3 anomalías.



**Cuadro 7.** Sistema de puntuación pronóstico basado en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud (WPSS)

Variable	0 puntos	Un punto	2 puntos	3 puntos
Categoría según la OMS	Anemia resistente, anemia resistente con sideroblastos en anillo, 5q-	Citopenia resistente con displasia multilinea, citopenia resistente con displasia multilinea y sideroblastos en anillo -SA	Anemia resistente con exceso de blastos -1	Anemia resistente con exceso de blastos -2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimiento transfusional**	No	Regular		

\* Cariotipo. Bueno: normal, -Y, deleción(5q), deleción(20q); malo: complejo, anomalías del cromosoma 7; intermedio: otras anomalías.

\*\* Al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

tienen un curso de enfermedad más agresivo con peores resultados y también deben considerarse pacientes en riesgo mayor.<sup>47</sup>

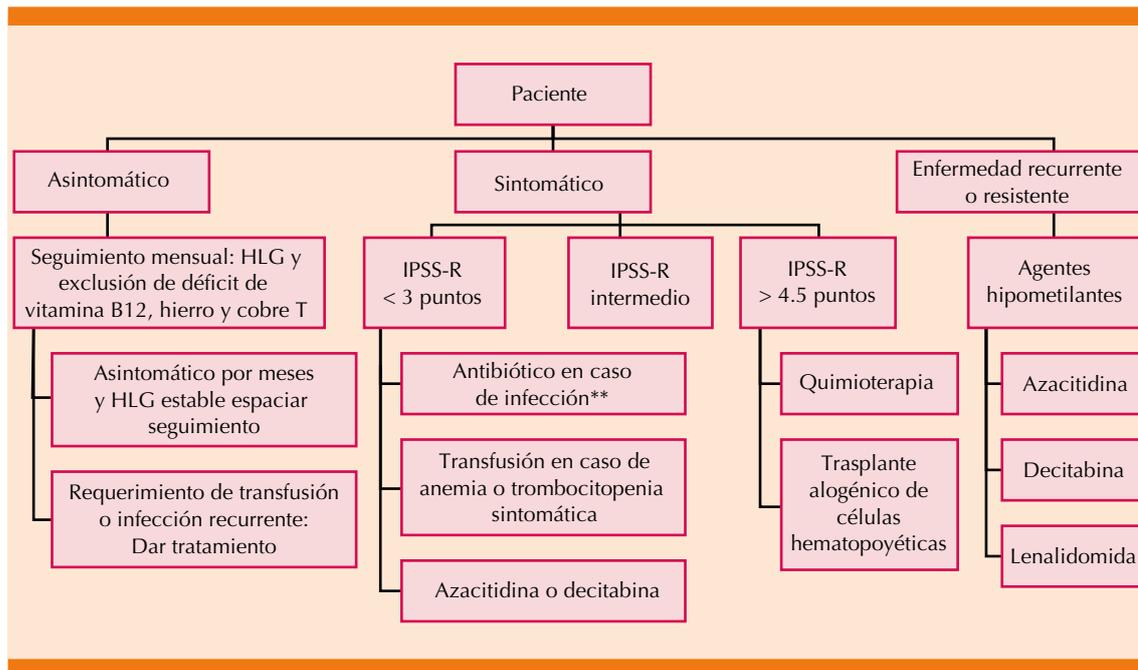
Por otro lado, grandes estudios han evaluado el efecto pronóstico de las mutaciones genéticas asociadas con el síndrome mielodisplásico y han encontrado que, a medida que aumenta el número de mutaciones oncogénicas, los resultados adversos del paciente empeoran progresivamente.<sup>48,49,50</sup> Mutaciones como TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, ASXL1 y SRSF2 predicen una escasa supervivencia, mientras que la mutación SF3B1 se asocia con mejores resultados clínicos, estas mutaciones parecen conservar su importancia independientemente de si se trata de eventos tempranos o tardíos en la progresión de la enfermedad.<sup>48,50</sup> Estos hallazgos no pueden generalizarse ya que, por ejemplo, las mutaciones somáticas pueden no estar justificadas, porque la adquisición de mutaciones subclonales, como en FLT3 y N-RAS en casos de síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo se ha asociado con una transformación leucémica inminente.<sup>51</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome mielodisplásico se basa en la estratificación de los pacientes: en

los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo, la existencia de síntomas, el enfoque está hacia el manejo de las alteraciones asociadas con transfusiones de glóbulos rojos y quelación del hierro.<sup>52</sup> Para los pacientes en riesgo alto, el trasplante de células troncohematopoyéticas alogénicas está indicado.<sup>52</sup> Es importante tener claro que existen pacientes que requieren tratamiento inmediato, como los que tienen anemia sintomática, trombocitopenia asociada con hemorragias e infecciones recurrentes con menos de 500 neutrófilos/cm<sup>3</sup>.<sup>53</sup> **Figura 3**

Para 2018, solo se encontraban tres medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento específico del síndrome mielodisplásico: lenalidomida, azacitidina y decitabina.<sup>17</sup> La lenalidomida está aprobada, específicamente, para pacientes en bajo riesgo con del(5q) dependientes de transfusiones.<sup>52</sup> La azacitidina y la decitabina pertenecen al grupo de medicamentos llamados moduladores epigenéticos y son análogos nucleósidos de la citosina que actúan como agentes hipometilantes al inhibir la metiltransferasa del ADN.<sup>17,54</sup> En Argentina, más del 90% de los hematólogos indican tratamiento con azacitidina acompañado de tratamiento de soporte con transfusiones de eritrocitos, de plaquetas y eritropoyetina (EPO).<sup>28</sup>



**Figura 3.** Resumen de tratamiento disponible contra el síndrome mielodisplásico.<sup>53</sup>

La administración de antibióticos en caso de infección y de trasfusión durante anemia o trombocitopenia se hace en todos los pacientes que lo requieran independiente de su clasificación IPSS-R.

Fuente: Los autores.

HLG: hemograma.

En general, el tratamiento de elección contra el síndrome mielodisplásico actualmente se basa en el soporte, los factores de crecimiento y los agentes hipometilantes.<sup>55</sup> Sin embargo, múltiples opciones terapéuticas se están estudiando, como los análogos de trombopoyetina, el luspatercept y el imetelstat para los pacientes en riesgo bajo.<sup>52</sup> Otro agente nuevo es el ezatiostat, un medicamento cuyo blanco terapéutico es la inhibición del estrés oxidativo por la vía de la glutatión S-transferasa 1.<sup>56</sup> Este medicamento parece disminuir la carga transfusional asociada con la mielodisplasia, y podría prescribirse como monoterapia o en combinación.<sup>56</sup>

matopoyéticas de la médula ósea, lo que genera una hematopoyesis ineficaz que se evidencia con citopenias en sangre periférica. El síndrome mielodisplásico tiene un espectro clínico amplio y poco predecible, a su vez, incrementa el riesgo de leucemia mieloide aguda, para ello existen varios modelos de pronóstico y de clasificación.

Su diagnóstico se establece mediante conteo de blastos en sangre periférica o médula ósea y pruebas genómicas como la citometría de flujo, que permite evidenciar las diferentes alteraciones moleculares presentes en las células mediante marcadores específicos.

### CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome mielodisplásico se debe a trastornos en el material genético de las células troncohe-

### REFERENCIAS

1. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008; 111 (10): 4841-51. doi: 10.1182/blood-2007-08-078139.



2. Gil-Perez A, Montalban-Bravo G. Management of myelodysplastic syndromes after failure of response to hypomethylating agents. *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620719847059. doi: 10.1177/2040620719847059.
3. Jimenez SI. Myelodysplastic syndrome A challenge in clinical medicine-hematology. *Acta Médica Colombiana* 2016; 41 (1): 16-18
4. Sánchez A, Monserrat J, Rosique P, Moraleda JM. Síndromes mielodisplásicos. *Medicine* 2012; 11: 1268-79.
5. López J, De Paz R, Altés, Del Cañizo C. Síndrome mielodisplásico en el paciente mayor. Conferencia de Consenso. *Med Clín Barce* 2012;138 (03): 119.e1-e9.
6. Malcovati L, Hellstrom E, Bowen D, Ad L, Cermak J, del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122 (17): 2943-64 doi: 10.1182/blood-2013-03-492884.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-65.
8. Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2019; 56 (1): 15-21. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.015.
9. Kubasch AS, Platzbecker U. Setting fire to ESA and EMA resistance: New targeted treatment options in lower risk myelodysplastic syndromes. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (16). doi: 10.3390/ijms20163853.
10. Fernández N, Hernández P. Síndrome mielodisplásico. I. Biología y clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16 (1): 5-20.
11. Díaz R, Aparicio J. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20 (5): 257-268.
12. Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol* 2015; 28 (1): 55-68. doi: 10.1016/j.beha.2014.11.004.
13. Oyarce V, Rodríguez N, Tordecilla J, Verdugo P. Mielodisplasia en Pacientes Pediátricos. Evaluación de Clasificaciones Actuales. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 339-346.
14. Stieglitz E, Loh ML. Pediatric MDS: GATA screen the germline. *Blood* 2016; 127 (11): 1377-8. doi: 10.1182/blood-2016-01-690016.
15. Mora GE, Espinosa D, Casas C, Abello V, Solano MH. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. *Acta Med Colomb* 2016; 41 (1): 36-41.
16. Luskin MR, Abel GA. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). *J Geriatr Oncol* 2018; 9 (4): 302-307. doi: 10.1016/j.jgo.2017.12.002.
17. Aleshin A, Greenberg PL. Molecular pathophysiology of the myelodysplastic syndromes: insights for targeted therapy. *Blood Adv* 2018; 2 (20): 2787-2797. doi: 10.1182/bloodadvances.2018015834.
18. Folkerts H, Hazenberg CL, Houwerzijl EJ, van den Heuvel FA, Mulder AB, van der Want JJ, Vellenga E. Erythroid progenitors from patients with low risk myelodysplastic syndromes are dependent on the surrounding microenvironment for their survival. *Exp Hematol* 2015; 43 (3): 215-222.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2014.11.005.
19. Han Y, Wang H, Shao Z. Monocyte-Derived Macrophages Are Impaired in Myelodysplastic Syndrome. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 5479013. doi: 10.1155/2016/5479013.
20. Hosono N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS. *Int J Clin Oncol* 2019; 24 (8): 885-892. doi: 10.1007/s10147-019-01462-6.
21. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
22. Shimizu N, Hasunuma H, Watanabe Y, Matsuzawa Y, Iwashita Y, Tatsuno I, et al. The simultaneous elevation of oxidative stress markers and Wilms' tumor 1 gene during the progression of myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2016; 55 (24): 3661-3664.
23. Poloni A, Maurizi G, Mattiucci D, Amatori S, Fogliardi B, Costantini B, et al. Overexpression of CDKN2B (p15INK4B) and altered global DNA methylation status in mesenchymal stem cells of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28 (11): 2241-4. doi: 10.1038/leu.2014.197.
24. Choi JS, Nam MH, Yoon SY, Kang SH. MicroRNA-194-5p could serve as a diagnostic and prognostic biomarker in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2015; 39 (7): 763-8. doi: 10.1016/j.leukres.2015.04.013.
25. Fozza C, La Nasa G, Caocci G. The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: The paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 26; 142: 51-57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.018.
26. Senturk A, Akinci S, Bakanay ŞM, Dilek I. In myelodysplastic syndrome cases, what should be the level of ferritin which has prognostic value? *Transfus Clin Biol* 2019. doi: 10.1016/j.tracli.2019.07.005.
27. Schmalzing M, Aringer M, Bornhäuser M, Atta J. Myelodysplastic syndrome, acute leukemia and stem cell transplantation. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 2): 26-32. doi: 10.1007/s00393-017-0369-2.
28. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L, Lazzarino C, Iastrebner M, González J, et al. Preferences and limitations of hematologists to address the complexity of myelodysplastic syndromes. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (3): 174-184.
29. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic syndrome in Pakistan: Clinicohematological characteristics, cytogenetic profile, and risk stratification. *Turk J Haematol* 2018; 35 (2): 109-115. doi: 10.4274/tjh.2017.0130.
30. Cardenas F, Diez M. Myelodysplastic syndromes. *Medicine* 2016; 12 (21): 1224-1234 doi: 10.1016/j.med.2016.10.013.

31. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 55 (2): 217-227.
32. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90 (3): 338-344.
33. Baba M, Hata T, Tsushima H, Mori S, Sasaki D, Turuta K, et al. The level of bone marrow WT1 message is a useful marker to differentiate myelodysplastic syndromes with low blast percentage from cytopenia due to other reasons. *Intern Med* 2015; 54 (5): 445-51. doi: 10.2169/internal-medicine.54.3123.
34. Della Porta MG, Picone C. Diagnostic Utility of Flow Cytometry in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017017. doi: 10.4084/MJHID.2017.017.
35. Kokate P, Dalvi R, Koppaka N, Mandava S. Prognostic classification of MDS is improved by the inclusion of FISH panel testing with conventional cytogenetics. *Cancer Genet* 2017; 216-217: 120-127. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.05.004.
36. Zakhia DA, Voronel O, Zaiem F, Raval K, Yang J, Schloff D, et al. Comparative assessment of conventional chromosomal analysis and fluorescence in situ hybridization in the evaluation of suspected myelodysplastic syndromes: A single institution experience. *Avicenna J Med* 2019; 9: 55-60.
37. Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2016; 769: 47-62. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.009.
38. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 (11): 607-609. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.005.
39. Gidaro A, Deliliers GL, Gallipoli P, Arquati M, Wu MA, Castelli R. Laboratory and clinical risk assessment to treat myelodysplastic syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (9): 1411-26. doi: 10.1515/cclm-2015-0789.
40. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (19):1872-85. doi: 10.1056/NEJMra0902908.
41. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* 2018; 107 (1): 55-63. doi: 10.1007/s12185-017-2367-1.
42. Mull JL, Madden LM, Bayliss SJ. Myelodysplastic syndrome occurring in a patient with Gorlin syndrome. *Pediatr Dermatol* 2016; 33 (4): e256-7. doi: 10.1111/pde.12880.
43. Ferris GJ, Fabbro S, Gru A, Kaffenberger J. Xanthomatized neutrophilic dermatosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Am J Dermatopathol* 2017; 39 (5): 384-387. doi: 10.1097/DAD.0000000000000774.
44. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol* 2013; 31 (21): 2671-7. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0764.
45. Pollyea DA, Gutman JA. Stopping higher-risk myelodysplastic syndrome in its tracks. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9 (4): 421-31. doi: 10.1007/s11899-014-0234-1.
46. Gergis U, Wissa U. High-risk myelodysplastic syndromes: chemotherapy, transplantation, and beyond. *Curr Hematol Malignant Rep* 2010; 5: 1-8.
47. Bally C, Thépot S, Quesnel B, Vey N, Dreyfus F, Fadlallah J, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leuk Res* 2013; 37 (6): 637-40. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.014.
48. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35 (9): 968-974. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0806.
49. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364 (26):2496-506. doi: 10.1056/NEJMoa1013343.
50. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122 (22): 3616-27. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886.
51. Takahashi K, Jabbour E, Wang X, Luthra R, Bueso-Ramos C, Patel K, et al. Dynamic acquisition of FLT3 or RAS alterations drive a subset of patients with lower risk MDS to secondary AML. *Leukemia* 2013; 27 (10): 2081-3. doi: 10.1038/leu.2013.165.
52. Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Hematol* 2019; 1-16. doi: 10.1080/17474086.2019.1647778.
53. Elihu HE. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
54. Dao KT. Myelodysplastic syndromes: Updates and nuances. *Med Clin North Am* 2017; 101 (2): 333-350. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.006.
55. Glenthøj A, Ørskov AD, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbaek K. Immune. Mechanisms in myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6). doi: 10.3390/ijms17060944.
56. Mahadevan D, Sutton GR. Ezatiostat hydrochloride for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24 (5): 725-33. doi: 10.1517/13543784.2015.1021003.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3691>

## Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad)

### Risk factors associated with severe pre-eclampsia (with severity criteria).

Jesús Duarte M,<sup>1</sup> María Eugenia Ezeta M,<sup>2</sup> Graciela Sánchez R,<sup>3</sup> Víctor Lee-Eng,<sup>4</sup> Socorro Romero F<sup>5</sup>

#### Resumen

La mortalidad materno-perinatal sigue siendo alta en todo el mundo. Los costos de atención también se han incrementado de forma alarmante. Existen factores de riesgo bien determinados asociados con la posibilidad de que un embarazo se complique con preeclampsia; sin embargo, una vez diagnosticada no existen criterios que ayuden a identificar a las pacientes con posibilidad de tener criterios de severidad. Muchos de los factores de riesgo asociados con la aparición de la preeclampsia se encuentran con mayor frecuencia en las pacientes que muestran criterios de severidad, pero, sobre todo, estas pacientes manifiestan la enfermedad en edades gestacionales tempranas. Existe gran evidencia en cuanto a la utilidad de dividir a la preeclampsia según la edad gestacional a la que ocurre, considerando que la preeclampsia es más un complejo sindrómico con diferentes manifestaciones que un padecimiento único con diversos estados de gravedad. Es necesario y urgente identificar los factores que puedan predecir de forma segura la aparición de complicaciones en las pacientes con preeclampsia.

**PALABRAS CLAVE:** Preeclampsia; mortalidad materno-perinatal; edad gestacional.

#### Abstract

Maternal-perinatal mortality remains high worldwide. The costs of care have also increased alarmingly. There are well-established risk factors associated with the possibility of a pregnancy being complicated by pre-eclampsia; however, once diagnosed there are no criteria that help identify those patients with the possibility of developing severity criteria. Many of the risk factors associated with the development of pre-eclampsia are found more frequently in patients who develop severity criteria, but especially these patients develop the disease at early gestational age. There is a great deal of evidence as to the utility of dividing pre-eclampsia according to the gestational age to which it is presented, considering that pre-eclampsia is more a syndromic complex with different presentations than a single disease with different states of gravity. It is necessary and urgent to identify those factors that can safely predict the development of complications in patients with pre-eclampsia.

**KEYWORDS:** Pre-eclampsia; Perinatal mortality; Gestational age.

<sup>1</sup> Internista. Colegio de Medicina Interna de México. Fellow of American College of Physicians. Maestría en investigación clínica. Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna de la UAEMex.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, UAEMex.

<sup>3</sup> Licenciada en Enfermería, especialista en enfermo en estado crítico. Maestría en Administración de Hospitales. Universidad Mexicana de Innovación en Negocios. Supervisora de Enfermería Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

<sup>4</sup> Internista. Colegio de Medicina Interna de México.

<sup>5</sup> Doctora en investigación clínica. Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

**Recibido:** 18 de noviembre 2019

**Aceptado:** 27 de enero 2020

#### Correspondencia

Jesús Duarte M  
jesusdm3@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Duarte MJ, Ezeta MME, Sánchez RG, Lee-Eng V, Romero FS. Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad). Med Int Méx 2022; 38 (1): 99-108.

## ANTECEDENTES

Los países industrializados reportan poco más de 60 mil muertes anuales asociadas con la preeclampsia.<sup>1</sup> Desde hace una década se han implementado estrategias encaminadas a tratar de disminuir la incidencia de muertes maternas por esta enfermedad; sin embargo, muchos de los países comprometidos con esta reducción (incluido México) no han logrado cumplir las metas y los índices de mortalidad materna permanecen altos.<sup>2</sup> Y no solo los índices de mortalidad materna se encuentran fuera del compromiso mundial, sino que ahora la muerte neonatal se ha incrementado de forma importante. Actualmente se estima que el 10% de todas las muertes neonatales están asociadas con preeclampsia (se estiman aproximadamente 50,000 muertes neonatales al año), y la mayor parte de ellas están ocasionadas por prematuridad, secundaria al intento de salvar la vida de la madre.<sup>3,4</sup>

La prematuridad iatrogénica constituye una de las principales complicaciones neonatales ocurrida en los embarazos complicados con preeclampsia, sobre todo en los casos en los que sobrevienen criterios de severidad, además de la restricción en el crecimiento intrauterino que se observa en estos fetos.<sup>5,6</sup>

El pronóstico del feto en un embarazo complicado con preeclampsia depende de varios factores, como la edad gestacional al momento del parto, la severidad de la enfermedad, el tratamiento que se haya proporcionado y la comorbilidad materna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta una mortalidad fetal de aproximadamente el 2.2% y mortalidad perinatal del 2.4%.<sup>7</sup>

Además, la necesidad de cuidados intensivos en los fetos de embarazos complicados con preeclampsia es mucho mayor que en los embarazos normales y el retraso en el crecimiento intrauteri-

no es más frecuente y severo en la preeclampsia, sobre todo en los cuadros más graves.<sup>7,8</sup>

Por todo esto es importante tratar de identificar a las pacientes con posibilidades de manifestar criterios de severidad, con la finalidad de planificar mejor la vigilancia y el tratamiento de la madre y del feto.

## LA PREECLAMPSIA COMO SÍNDROME

Sibai<sup>8</sup> afirma que los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de preeclampsia son confusos y no confiables y, además, no son capaces de predecir la evolución clínica de las pacientes.

La hipertensión arterial sistémica y la proteinuria aún se consideran el patrón de referencia del diagnóstico de preeclampsia;<sup>9</sup> sin embargo, las enfermedades que pueden sobrevenir durante el embarazo y que se manifiestan con hipertensión arterial y proteinuria son variadas, incluso la endoteliosis glomerular que se consideraba patognomónica de la preeclampsia en la actualidad se considera un cambio estructural secundario a la acción de factores antiangiogénicos en general.<sup>10,11,12</sup>

Esto ha incrementado el riesgo de que se considere que una paciente tiene preeclampsia cuando en realidad tiene otra enfermedad, por ejemplo lupus eritematoso sistémico.<sup>12,13</sup>

Si con los criterios diagnósticos no es posible establecer el diagnóstico específico y además tampoco pueden predecirse distintos grados de severidad, esto explica que no solo la incidencia de mortalidad materna debido a la preeclampsia no haya disminuido, sino que los costos por su atención se hayan incrementado de forma importante. Tan solo en Estados Unidos se calcula un gasto anual de 20 mil millones de dólares. Esto ocasionado por la actitud de muchos cen-



tros hospitalarios que prefieren hospitalizar a la paciente con preeclampsia (incluso en áreas de cuidados críticos) para mantenerla monitoreada.<sup>14,15</sup>

Pese al intenso trabajo mundial, aun no contamos con algún signo, síntoma o hallazgo de laboratorio que sea capaz de predecir de forma segura la evolución de las pacientes con preeclampsia.<sup>6,16,17,18</sup>

Los numerosos estudios realizados en cuanto a predicción, prevención y tratamiento han sido sumamente discordantes. Sobre todo, cuando se comparan los estudios pequeños (que habitualmente son más homogéneos) con los estudios multicéntricos.<sup>19</sup> Esto puede tomarse como una prueba indirecta de que la preeclampsia es más bien un complejo sindromático.

Además, las pacientes con preeclampsia no guardan un patrón evolutivo homogéneo, por lo que actualmente se considera a la preeclampsia un síndrome con diferentes tipos de manifestación, sobre todo las pacientes que la padecen antes de llegar a un embarazo de término, es decir antes de la semana 37 de gestación. Este tipo de pacientes con mucha frecuencia tiene una evolución más grave que las que la manifiestan luego de la semana 37 de gestación. Aproximadamente un 10% de las pacientes con preeclampsia la manifiestan de forma temprana y su evolución es peor que las que la manifiestan luego de la semana 37 de gestación.<sup>20,21</sup>

No solo la edad gestacional a la que ocurre la preeclampsia influye en la evolución inmediata de la enfermedad. A largo plazo, en las pacientes con preeclampsia luego de la semana 37 de gestación el riesgo cardiovascular se incrementa dos veces, pero en las que la padecen antes de la semana 37, este riesgo es 8 o incluso 10 veces mayor que en la población en general.<sup>22-25</sup>

Los cuadros de preeclampsia temprana habitualmente son más graves y causan afección órgano-sistémico más importante que los cuadros tardíos. La preeclampsia temprana representa un riesgo 20 veces mayor de muerte materna en relación con la tardía, recurre en subsiguientes embarazos cuatro veces más y el riesgo cardiovascular de estas pacientes se triplica.<sup>21-25</sup>

Con todo lo anterior, la división actual de la preeclampsia basada en la existencia de criterios de severidad que denota el daño de órganos blanco en el proceso debería conceptualizarse como dos tipos de preeclampsia fisiopatológicamente distintos.<sup>26</sup> Sin embargo, aunque la hipótesis de los diferentes tipos patológicos dentro del grupo de preeclampsia es atractiva, es importante considerar que si no existen biomarcadores específicos (factores antiangiogénicos), el diagnóstico debe ser puesto en duda, además, estos biomarcadores funcionan como marcadores de riesgo.

Por tanto, deben considerarse puntos clave en el diagnóstico de la preeclampsia.

1. La preeclampsia puede ocurrir incluso sin proteinuria
2. Existen subtipos de preeclampsia.
3. Es importante el antecedente de preeclampsia ya sea en la madre de la paciente o en algún otro embarazo.
4. Debe considerarse la edad gestacional.
5. Debe considerarse la existencia de retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>20,27</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que los antecedentes maternos son fundamentales en la aparición de embarazos complicados con preeclampsia.

Si la paciente tuvo retraso en el crecimiento intrauterino o bien es hija de una madre con preeclampsia, la posibilidad de que su embarazo se complique con preeclampsia se incrementa, y más aún si ambos antecedentes coexisten (es decir, hay retraso en el crecimiento intrauterino en un embarazo complicado con preeclampsia) no solo es más frecuente la preeclampsia, sino que su evolución es más grave.<sup>28</sup>

Un estudio noruego demostró que el antecedente de haber nacido de un embarazo con preeclampsia se asoció con un riesgo del doble de padecer también preeclampsia en su primer embarazo, sobre todo con criterios de gravedad.<sup>29</sup>

Con todo lo anterior es razonable también incluir los antecedentes familiares entre los factores de riesgo, tanto para la aparición de preeclampsia, como también de mala evolución.

## FISIOPATOLOGÍA

Si bien la causa de la preeclampsia aún se desconoce, es universalmente aceptado que los problemas de placentación originan todos los problemas perfusorios placentarios.<sup>30</sup>

Las alteraciones de placentación ocasionan un sistema vascular de alta resistencia y poca capacitancia, lo que ocasiona un estado de hipoxia crónica en el lecho placentario.<sup>26,31</sup>

La explicación fisiopatológica de la diferencia en los cuadros tempranos y tardíos de la preeclampsia se fundamenta en las alteraciones de la angiogénesis placentaria en los casos tempranos y las alteraciones en la resistencia vascular local de los tardíos.<sup>26,30</sup>

La circulación placentaria depende de un delicado equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras (esto por la falta de inervación en los vasos placentarios). El incremento en la

vasoconstricción placentaria observada en la preeclampsia se debe al aumento en la sensibilidad de la vasculatura local a las sustancias vasoconstrictoras. Además, se ha observado menor activación de los canales de potasio sensibles a ATP, lo que limita la relajación de los vasos placentarios.<sup>30</sup>

Finalmente, aunque existen reportes de alteraciones a nivel del grado de angiogénesis placentaria, estas alteraciones observadas en la preeclampsia no han sido consistentes. Por un lado, las alteraciones capilares han resultado muy evidentes en algunos reportes, pero en otros ni siquiera se encuentran. La difusión de oxígeno capilar placentaria no es distinta entre embarazos normales y los complicados con preeclampsia, las alteraciones capilares reportadas en el cordón umbilical tampoco han sido consistentes.<sup>32,33,34</sup>

Toda esta heterogeneidad en los cuadros de preeclampsia se ha explicado considerando que los eventos fisiopatológicos son distintos según la edad gestacional de aparición del problema. Esto es, las placentas de embarazos con preeclampsia de forma tardía prácticamente no muestran alteraciones, a diferencia de las placentas con preeclampsia ocurrida a edades más tempranas.

Egbor argumenta que la división de la preeclampsia en temprana y tardía ayuda a resolver este tipo de controversia. Existe mayor reducción en la angiogénesis placentaria en embarazos con preeclampsia temprana, a diferencia de la preeclampsia tardía en la que prácticamente no existen alteraciones vasculares placentarias, incluso argumenta que el grado de angiogénesis está incrementado en este último grupo de pacientes.<sup>26</sup>

La reducción marcada en la angiogénesis observada en la preeclampsia temprana se asocia con una concentración más alta de factores antiangiogénicos. El sFlt-1 (forma



soluble de la tirosinacinasasa-1 similar al fms) se produce ante la presencia de un lecho placentario hipóxico, en un intento de intensificar la perfusión disminuyendo el calibre de los vasos de por sí ya escasos a nivel placentario. Aunque no hay una explicación clara para esta diferencia, la posibilidad de una interacción compleja entre factores vasoactivos, angiogénicos y antiangiogénicos pudiera alterar la proliferación de células endoteliales microvasculares.<sup>35,36,37</sup>

Estos cambios conducen a la sobreexpresión de los factores antiangiogénicos, como el receptor soluble tipo 1 del VEGF (factor de crecimiento vasculoendotelial), que limita la interacción del VEGF y PIGF (factor de crecimiento placentario) con sus respectivos receptores, lo que limita la angiogénesis y el efecto vasodilatador.<sup>38,39</sup>

Estos efectos a manera de resumen funcionan de la siguiente manera.

En primera instancia existen problemas de placentación, esto lleva a un estado de hipoperfusión placentaria con su consecuente hipoxia (el papel de la hipoxia a nivel placentario ha sido controvertido, se argumenta que el nivel de hipoxia es muy diferente entre una preeclampsia leve y una severa, lo que puede explicar que no haya diferencia en el índice de pulsatilidad en la arteria umbilical entre pacientes con preeclampsia leve y los embarazos normales).<sup>32,33,34</sup>

Al no existir una adecuada perfusión placentaria entonces se sintetizan factores antiangiogénicos en un intento de mantener la perfusión placentaria al incrementar la presión de los vasos sanguíneos, primero locales (placentarios) y finalmente sistémicos (incluso a nivel glomerular –endoteliosis–). Por otro lado, este estado de hipoperfusión placentario genera una cantidad importante de radicales libres y síntesis de citoquinas proinflamatorias que provocan disfunción

endotelial de forma sistémica y producen un estado protrombótico.<sup>38,39,40</sup>

La hipoperfusión placentaria incrementa la sensibilidad de los vasos placentarios a diferentes vasoconstrictores (angiotensina II, endotelina 1 y 2, tromboxanos, etc.). Existen alteraciones locales en la respuesta a la adenosina y graves problemas para la síntesis de NO (óxido nítrico).

Está claro que la afección vascular de la placenta es mucho mayor en la preeclampsia temprana, pero no hay una explicación clara para esta diferencia, es posible que se deba a la mayor producción de factores proangiogénicos.<sup>30,36,37</sup>

El VEGF es un factor mitogénico, actúa principalmente en las células endoteliales a través de receptores dependientes de la actividad tirosinacinasasa, como el receptor tipo 1 de VEGF (Flt-1). La función angiogénica del VEGF es evidente en embarazos normales, lo que no ocurre en los embarazos complicados con preeclampsia. El factor soluble estimulante del receptor tipo tirosina cinasa (sFlt-1) evita la interacción del receptor con el VEGF y limita la angiogénesis, las concentraciones de este factor son cinco veces más altas en las pacientes con preeclampsia severa que en la leve, además, las concentraciones son más altas en pacientes con preeclampsia y con fetos con retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>41,42</sup>

El VEGF influye en la adecuada proliferación del trofoblasto, en el desarrollo de la vasculatura embrionaria y en el desarrollo apropiado de los vasos maternos y fetales,<sup>37,41,42</sup> lo que explica que los embarazos con preeclampsia de forma temprana tengan mayor daño perfusorio placentario y mayor afección endotelial sistémica.

Si no logramos un consenso general para considerar a la preeclampsia un síndrome con diferentes manifestaciones, no será posible es-

tandarizar los cuidados de estas pacientes, lo que históricamente ha llevado a resultados adversos. Por otro lado, es alarmante el incremento tan importante en la mortalidad perinatal debido a la preeclampsia, sobre todo por la prematuridad iatrógena a la que se ven expuestos estos fetos. La mortalidad perinatal es mayor en los fetos de embarazos con preeclampsia severa, esto debido, sobre todo, a prematuridad y a los propios problemas en la perfusión placentaria.<sup>43,44,45</sup>

### EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Considerada la preeclampsia un complejo sindromático, cuya principal división puede hacerse según la edad gestacional a la que ocurre, esto es temprana cuando se manifiesta antes de las 37 semanas de gestación y tardía cuando es de las 37 semanas en adelante,<sup>9</sup> se basa en la afección endotelial más severa y con mayores probabilidades de que ocurran complicaciones órgano-sistémicas en las manifestaciones tempranas. Por otro lado, en la preeclampsia temprana existen más datos de hipoperfusión placentaria crónica, que se traduce en retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>26,46</sup>

Con esta división es posible analizar de forma más objetiva el efecto de los factores de riesgo posiblemente asociados con la aparición de criterios de severidad.<sup>46,47</sup>

Recordemos que la evolución de cada uno de los tipos clínicos que conforman al síndrome no es predecible. La hipertensión gestacional puede evolucionar a preeclampsia hasta en el 50% de las pacientes que la padecen antes de la semana 32 y sólo en el 10% de quienes lo hacen luego de la semana 38.<sup>48</sup>

Por otro lado, la preeclampsia leve puede evolucionar hacia una severa (es decir a preeclampsia con criterios de severidad) de forma lenta o incluso de forma abrupta.<sup>49</sup>

Se han identificado factores de riesgo asociados con la aparición de la preeclampsia. Sin embargo, una vez identificada ésta, es importante identificar a las pacientes con posibilidades de mostrar datos de severidad y con ello planear su vigilancia y tratamiento.<sup>49,50</sup>

Algunos factores que se han asociado con el riesgo de preeclampsia con mucha frecuencia se asocian con la aparición de criterios de severidad.

La división inicial del síndrome, en temprana y tardía, también se sustenta en las alteraciones placentarias existentes entre estos dos grupos, además que el comportamiento clínico entre estos dos tipos es totalmente diferente. En un estudio sudafricano, Van der Merwe<sup>46</sup> observó diferencias significativas al comparar las placentas de embarazos con preeclampsia temprana en relación con la tardía. Las placentas de embarazos con preeclampsia temprana son más pequeñas, tienen mayor número de zonas con infartos isquémicos y tienen más datos de inmadurez que su contraparte tardía.

Algunos factores maternos asociados con la posibilidad de padecer preeclampsia se observan con más frecuencia en pacientes que manifiestan criterios de severidad. Pero el peso de cada uno de estos factores para predecir la aparición de los criterios de severidad no se ha estudiado hasta la fecha. Y en países como el nuestro es importante identificar a las pacientes con mayor riesgo de afección órgano-sistémica grave. Una vez identificadas las pacientes con preeclampsia y posibilidad de manifestar criterios de severidad será posible planear mejor las estrategias terapéuticas antes de que se agraven y con ello disminuir su morbilidad y mortalidad y la de los fetos (además de disminuir los costos de atención).<sup>51</sup>

Tomemos en cuenta los factores asociados con la aparición de preeclampsia que más peso tienen.



Es prudente dividir los factores de riesgo en inherentes a la madre y los relacionados con hipoperfusión placentaria.

En 2005 Sánchez-Sarabia publicó las características clínico-epidemiológicas de la preeclampsia severa. Entre ellas se encuentran: edad entre 15 y 20 años, procedencia de medio socioeconómico bajo y ser primigesta. Además, el antecedente de preeclampsia.<sup>52</sup>

En el estudio de Guzmán-Juárez de 2012 se observó que la primigravidez, el antecedente de hipertensión gestacional o preeclampsia en el embarazo previo, índice de masa corporal mayor a 30 y edad mayor a 35 años eran los factores más importantes.<sup>53</sup>

La Guía de práctica clínica mexicana de preeclampsia de 2010 muestra el peso específico de cada uno de los factores asociados con la aparición de preeclampsia muchos de ellos presentes con mayor frecuencia en pacientes que manifiestan criterios de severidad. Los que mayor peso tienen se muestran en el **Cuadro 1.**<sup>48</sup>

Entre los antecedentes maternos figuran la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y antecedente de síndrome antifosfolípido.

Los factores maternos enunciados auxilian al momento de considerar probable la aparición de criterios de severidad en una mujer con

preeclampsia. Estos mismos factores mejoran su rendimiento si se agregan datos de hipoperfusión placentaria, como el incremento en la pulsatilidad de las arterias uterinas y retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>54,55</sup>

En términos generales las pacientes con preeclampsia temprana con más frecuencia son primigrávidas, tienen antecedentes de preeclampsia en su familia (madre) y tienen productos con retraso en el crecimiento intrauterino. Si además tienen antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión o de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el riesgo es mucho mayor.

Pasos sugeridos para identificar a pacientes con preeclampsia en riesgo de manifestar criterios de severidad.

1. Dividir a las pacientes con preeclampsia según la edad gestacional a la que la padecen en: preeclampsia temprana (antes de la semana 37 de gestación) y tardía (de la semana 37 en adelante).
2. Identificar antecedentes maternos asociados:
  - a. Primigravidez.
  - b. Edades extremas (menos de 20 años o más de 35 años).
  - c. Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome antifosfolípido, tabaquismo.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo maternos

Factor	RR (IC95%)	Evidencia
Anticuerpos antifosfolípidos	9.72 (4.34-21.75)	Ila
Antecedente de preeclampsia	7.19 (5.85-8.83)	Ila
Embarazo gemelar	2.93 (2.04-4.21)	Ila y IIb
Primigravidez	2.91 (1.28-6.61)	Ila
Antecedentes familiares (madre)	2.90 (1.70-4.93)	Ila

- d. Antecedente de ser hija de madre con preeclampsia.
3. Evidencia de hipoperfusión placentaria crónica.
  - a. Retraso en el crecimiento intrauterino.
  - b. Alteración en la pulsabilidad de las arterias uterinas.

Si bien este proceso de selección no se ha estudiado en nuestro centro hospitalario, estamos llevando a cabo protocolos de investigación para determinar su utilidad.

## REFERENCIAS

1. Maynard SE, Karumanchi S. Angiogenic Factors and Pre-eclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31 (1): 33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004.
2. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3): S8. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S8.
3. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol* 2012; 36: 56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
4. WHO. World health report: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005. p. 63.
5. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890. [PubMed: 12057549]. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0.
6. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in pre-eclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22 (6): 643-650. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365ad98.
7. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Pre-eclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31. doi: 10.1016/j.ajog.2005.10.813.
8. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 481.e1-481.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.
9. Leis-Márquez MT, Rodríguez-Bosch MR, García-López MA, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de la pre-eclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (6): S461-S525.
10. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267-276.
11. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148-155. doi: 10.1191/0961203306lu2281rr.
12. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (2 Pt 1): 419-433. doi: 10.1097/01.AOG.0000253311.44696.85.
13. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 79-81. doi: 10.1136/bmj.294.6564.79.
14. Powe CE, Thadhani R. Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011; 31: 59-69. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.006.
15. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash H, Smith J. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 46: 17-36.
16. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al., editors. *Global burden of disease and risk factors*. Vol. Chapter 3. Washington, DC: World Bank; 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11808/>.
17. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia: number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01747-1.
18. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 495-503. doi: 10.1016/j.ajog.2006.02.012.
19. Rana S, Powe C, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel F, Levine R, Lim K, Wenger J, Thadhani R, Karumanchi S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected pre-eclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911-919. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
20. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, Poston L, Roberts JM, for the Global Pregnancy CoLaboratory (COLAB) Strategy for Standardization of Pre-eclampsia Research Study Design. *Hypertension* 2014; 63: 1293-1301. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664.
21. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309: 2445-2446. doi: 10.1001/jama.2013.6235.
22. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of pre-eclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 203-209. doi: 10.1093/aje/155.3.203.



23. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010; 56: 166-171. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078.
24. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1213-1217. doi: 10.1136/bmj.323.7323.1213.
25. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE.
26. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynecol* 2006; 113: 580-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00882.x.
27. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
28. Zetterstrom K, Lindeberg S, Haglund B, Magnuson A, Hanson U. Being born small for gestational age increases the risk of severe pre-eclampsia. *BJOG* 2007; 114: 319-324. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01231.x.
29. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331: 877. doi: 10.1136/bmj.38555.462685.8F.
30. Escudero C, Puebla C, Westermeier F, Sobrevia L. Potential cell signaling mechanisms involved in differential placental angiogenesis in mild and severe pre-eclampsia. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 475-485. doi: 10.2174/157016109789043865.
31. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, Crocker IP, Mitchell C, Ong SS. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003; 24: 219-26. doi: 10.1053/plac.2002.0900.
32. Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 101-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.14020101.x.
33. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors over-expressed in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2004; 25: 763-9. doi: 10.1016/j.placenta.2004.02.011.
34. Semenza GL. Life with oxygen. *Science* 2007; 318: 62-4. doi: 10.1126/science.1147949.
35. Escudero C, Sobrevia L. A hypothesis for pre-eclampsia: Adenosine and inducible nitric oxide synthase in human placental microvascular endothelium. *Placenta* 2008; 29: 469-83. doi: 10.1016/j.placenta.2008.02.008.
36. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Endocrinology* 2004; 145: 4838-45. doi: 10.1210/en.2004-0533.
37. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, et al. Increased expression of sFlt-1 in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol* 2006; 291: R1085-R1093. doi: 10.1152/ajpregu.00794.2005.
38. Roberts JM, Catov JM. Pre-eclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension* 2008; 51: 989-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248.
39. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Hypertension* 2008; 51: 982-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108837.
40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding pre-eclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-4. doi: 10.1126/science.1111726.
41. Sgambati E, Marini M, Zappoli TGD, Parretti E, Mello G, Orlando C, et al. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG* 2004; 111: 564-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00143.x.
42. Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2484-90. doi: 10.1210/jc.2003-031580.
43. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of maternal-fetal medicine units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71. doi: 10.1067/mob.2002.120080.
44. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Pre-eclampsia, gestational hypertension, and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31. doi: 10.1016/j.ajog.2005.10.813.
45. Bates DO, MacMillan PP, Manjaly JG, Qiu Y, Hudson SJ, Bevan HS, et al. The endogenous anti-angiogenic family of splice variants of VEGF, VEGF<sub>xxx</sub>b, are down-regulated in pre-eclamptic placentae at term. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 575-85. doi: 10.1042/CS20050292.
46. van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D. Are early and late pre-eclampsia distinct subclasses of the disease-what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 2010, 29 (4): 457-67. doi: 10.3109/10641950903572282.

47. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-8. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01223-0.
48. Leis-Márquez MT, Rodríguez-Bosch MR, García-López MA, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de la pre-eclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (6): S461-S525.
49. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe pre-eclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12. doi: 10.1016/0002-9378(91)90379-6.
50. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03577-7.
51. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 613-22. doi: 10.1038/ncp-neph0623.
52. Sánchez Sarabia. Pre-eclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico. *Revista de Medicina de Oaxaca*, 2005; 48: 004.
53. Guzmán-Juárez. Factores asociados con hipertensión gestacional y pre-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80 (7): 461-466.
54. Critchfield AS, Paulus JK, Farez R, Urato AC. Abnormal analyte pre-eclampsia: do the second trimester maternal serum analytes help differentiate pre-eclampsia subtypes? *J Perinatol* 2013; 33: 754-758. doi: 10.1038/jp.2013.55.
55. Plasencia W, Maíz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-749. doi: 10.1002/uog.5157.

### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3731>

## Trombosis asociada con catéter central: una mirada general

### Thrombosis associated to central catheter: a general view.

Lina María Martínez-Sánchez,<sup>1</sup> Laura Herrera-Almanza,<sup>2</sup> Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>2</sup> Juan Diego Villegas-Alzate,<sup>2</sup> Mariana Roldán-Isaza<sup>2</sup>

#### Resumen

El uso de catéter venoso central es muy frecuente en pacientes hospitalizados y ambulatorios para la infusión de líquidos, hemoderivados, antibióticos y agentes de quimioterapia; sin embargo, la trombosis es una complicación relativamente frecuente relacionada con el uso de catéter venoso central; su incidencia varía significativamente en la bibliografía médica según el tipo y la ubicación, la duración, el tipo de pacientes y la modalidad de diagnóstico. Existen factores de riesgo que incrementan la probabilidad de trombosis asociada con el catéter. Algunos se deben a las características intrínsecas del paciente, ligadas a alteraciones genéticas o moleculares y otros a factores extrínsecos, como la localización y el tipo de catéter. La manifestación clínica de la trombosis depende de la localización y el tamaño del trombo, muchos de estos casos son asintomáticos y detectados de manera incidental. La trombosis asociada con el catéter puede llevar a complicaciones mortales, como la embolia pulmonar, por lo que la profilaxis anticoagulante sigue siendo una decisión trascendental en estos pacientes luego de evaluar los riesgos de trombosis y hemorragia.

**PALABRAS CLAVE:** Trombosis; catéter venoso central; factores de riesgo; trastornos de la coagulación; embolia pulmonar.

#### Abstract

The use of central venous catheter is very frequent in hospitalized and ambulatory patients for infusion of fluids, blood products, antibiotics and chemotherapy agents; however, thrombosis is a frequent complication related to the use of central venous catheter, its incidence varies significantly in the medical literature according to the type and location, duration, type of patients and diagnostic modality. There are risk factors that increase the probability of presenting thrombosis associated with the catheter. Some may be due to the intrinsic characteristics of the patient, linked to genetic or molecular alterations and others due to extrinsic factors, such as the location and type of catheter. The clinical presentation of thrombosis depends on the location and size of the thrombus, many of these cases are asymptomatic and detected incidentally. Catheter-associated thrombosis can lead to fatal complications such as pulmonary embolism, so the use of anticoagulant prophylaxis remains a transcendental decision in these patients after evaluating the risks of thrombosis and bleeding.

**KEYWORDS:** Thrombosis; Central venous catheter; Risk factors; Coagulation disorders; Pulmonary embolism.

<sup>1</sup>Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación.

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 2 de diciembre 2019

**Aceptado:** 7 de mayo 2020

#### Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez  
linam.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Sánchez LM, Herrera-Almanza L, Roldán-Tabares MD, Villegas-Alzate JD, Roldán-Isaza M. Trombosis asociada con catéter central: una mirada general. Med Int Méx 2022; 38 (1): 109-120.

## ANTECEDENTES

El uso de catéter venoso central es frecuente en distintos servicios de cuidado, como los servicios de hospitalización, urgencias, cuidado intensivo, oncología, cirugía, entre otros; se utilizan en más del 25% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados no intensivos y en muchos pacientes ambulatorios para la infusión de líquidos, hemoderivados, antibióticos y agentes de quimioterapia, convirtiéndose en componentes indispensables para el tratamiento de pacientes con cáncer y aquéllos sometidos a hemodiálisis, alimentación parenteral, plasmaféresis o administración de ciertos medicamentos.<sup>1</sup>

Desafortunadamente, el uso de catéter venoso central se asocia con muchas complicaciones, lo que aumenta la morbilidad del paciente y pueden ser potencialmente mortales. La trombosis es una complicación relativamente frecuente relacionada con el uso de catéter venoso central que, además, puede conducir a embolia pulmonar, trombosis venosa profunda recurrente, síndrome postrombótico y sepsis.<sup>2,3</sup> La aparición del trombo mural que conduce a una trombosis oclusiva se relaciona con la lesión del vaso causada por la inserción del catéter, estasis venosa causada por un catéter permanente, el movimiento continuo del catéter dentro de la vena y la hipercoagulabilidad.<sup>3</sup> Estas complicaciones son importantes porque no solo dificultan e interrumpen el tratamiento, sino que también aumentan el costo, la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico de la trombosis asociada con el catéter puede tener consecuencias importantes para los pacientes y poner al clínico frente a importantes dilemas de manejo, como la decisión de mantener o eliminar el catéter, el tipo de tratamiento y la duración de la anticoagulación.<sup>3</sup>

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía, usando inglés y español como idiomas de búsqueda; se seleccionaron 56 artículos de los que se extrajo la información para la construcción de este manuscrito. El principal objetivo consistió en realizar una revisión concisa y sencilla de la trombosis asociada con el uso de catéteres.

## EPIDEMIOLOGÍA

La presencia de un catéter venoso es quizá la causa más común de trombosis venosa profunda en las extremidades superiores.<sup>2</sup> Aunque en los últimos veinte años el uso de catéter venoso central ha aumentado, el riesgo de trombosis asociada con éste ha disminuido; fenómeno que puede estar relacionado con el uso de catéteres menos trombogénicos y mejores técnicas de inserción.<sup>6</sup> Pese a esto, las tasas de trombosis asociadas con el catéter varían significativamente en la bibliografía médica según el tipo y la ubicación del catéter venoso central, la duración, el tipo de pacientes y la modalidad de diagnóstico.<sup>3</sup> De hecho, la incidencia de trombosis asociada con catéter sintomática después de la inserción de un catéter central periférico es mayor entre los pacientes con cáncer en comparación con los pacientes sin cáncer.<sup>3,7</sup> La duración media desde la inserción del catéter hasta el diagnóstico de la trombosis es de 10 días y la gran mayoría ocurrirá en los primeros 100 días posteriores a la inserción.<sup>3,8</sup>

La incidencia de trombosis asociada con el catéter se ha estimado en 0.4 a 1.0 por 10,000 personas; sin embargo, esta incidencia es muy variable pues se ha reportado del 0.6 al 50% según se detecten trombosis sintomáticas o se haga una búsqueda activa con métodos radiológicos.<sup>9,10,11</sup> Se estima que entre el 59 y el 86% de las trombosis son asintomáticas, lo que hace que varíe de manera significativa la tasa de trombosis reportada en la bibliografía, tanto en la población adulta como pediátrica.<sup>11</sup> Aunque

la mayoría de los casos de trombosis asociada con el catéter central asintomáticos siguen siendo subclínicos, la trombosis venosa profunda sintomática ocurre en 1 al 5% de los pacientes con este tipo de catéteres.<sup>12</sup>

La mayor parte de las trombosis asociadas con el catéter se producen en las extremidades superiores donde se insertan la mayoría de los catéteres venosos centrales. En general, la trombosis asociada con el catéter representa aproximadamente el 70% de todas las trombosis venosas profundas de extremidades superiores y el 10% de todos los tromboembolismos venosos.<sup>3,13</sup> La presencia de catéter venoso central es el factor de riesgo más importante de trombosis venosa profunda en niños, al menos el 85% de la trombosis venosa profunda se relaciona con el catéter venoso central y casi todas las muertes relacionadas con trombosis venosa profunda se asocian con éstos.<sup>14,15</sup>

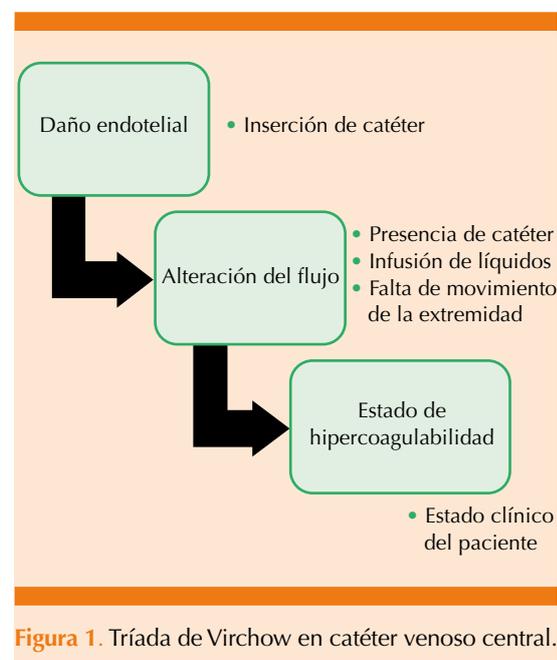
### FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO (INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS)

La trombosis asociada con el catéter venoso central consiste en la formación de un trombo mural formado a partir del catéter que se va expandiendo hacia la luz hasta generar su disminución u oclusión completa. Esto se debe a que durante el momento de la inserción del catéter se genera un vaina de fibrina alrededor del mismo, que puede ocasionar su mal funcionamiento, facilitar infecciones y otras complicaciones, como la trombosis mural.<sup>16</sup>

Su fisiopatología está estrechamente relacionada con la conocida tríada de Virchow, podría explicarse según el contexto de esta manera: ocurre daño endotelial mediado por la inserción del catéter, por lo que posteriormente se da un estado de estasis venosa generado por la presencia del catéter y de otras características, como la infusión de fluidos (quimioterapias, medicamentos

viscosos, nutrición parenteral total, etc.) o la falta de movimiento de las extremidades. Por último, ocurre un estado de hipercoagulabilidad que está mediado por el estado clínico en el que se encuentre el paciente al momento de la inserción del catéter; sepsis, malignidades, inflamación o trombofilias son ejemplos de esto. La suma de estos factores contribuye con la generación de trombosis.<sup>17</sup> **Figura 1**

Existen factores de riesgo que incrementan la probabilidad de trombosis asociada con el catéter. Algunos pueden ser dados por las características intrínsecas del paciente, es decir, relacionados con el estado clínico, los antecedentes patológicos o los medicamentos que consume; ejemplo de estos estados de hipercoagulabilidad pueden ser: sepsis, enfermedades críticas, malignidades, insuficiencia renal, antecedente de tromboembolismo venoso, consumo de medicamentos como la talidomida y las trombofilias.<sup>17</sup> También puede haber factores extrínsecos como la localización del catéter y el tipo de catéter venoso central, que son factibles de ser modificados y, al



**Figura 1.** Tríada de Virchow en catéter venoso central.

tenerse en cuenta en la práctica clínica, pueden reducir el riesgo de trombosis.<sup>17</sup>

El estudio de Vivanco y su grupo, cuyo objetivo era determinar la incidencia, factores de riesgo de trombosis y las obstrucciones asociadas con el catéter venoso central, reportó otros factores relacionados con trombosis, como el tamaño del catéter y el número de intentos de colocación.<sup>11</sup> A su vez, concluyeron que existía asociación entre la nutrición parenteral y el número de las luces del catéter en la generación de trombosis. La nutrición parenteral se categoriza como riesgo porque se cree que posibilita la formación del trombo gracias a la activación de un factor procoagulante que induce la cascada de coagulación.<sup>11</sup> En cuanto al sitio de inserción del catéter se encontró que la vía femoral representa un factor de riesgo de trombosis, ya que fue la vía utilizada en 9 de los 10 pacientes que tuvieron trombosis.<sup>11</sup> Además, aproximadamente del 59 al 86% de éstas no genera manifestaciones clínicas, sobre todo si es un catéter de localización femoral.<sup>11</sup> Esto último produce una variación de la tasa de trombosis que se observa en la bibliografía.

Según el estudio prospectivo sin distribución al azar, realizado por Bonizzoli y colaboradores, se ha encontrado relación con trombosis respecto al tamaño del catéter, se observaron mayores tasas de incidencia de esta complicación en pacientes que salieron de cuidados críticos con catéter central con inserción periférica con respecto a los que tenían catéter venoso central.<sup>18</sup> El estudio de Trerotola y colaboradores, que tenía como objetivo evaluar los resultados que se obtenían de pacientes que recibían un catéter central con inserción periférica de triple luz, debió ser suspendido por las altas tasas de trombosis asociadas con catéter (58% de la población evaluada, el 20% de los casos eran sintomáticos y el resto asintomáticos).<sup>19</sup> Estos hallazgos pueden sugerir que, al incrementar

el diámetro de la luz del catéter, aumenta el riesgo de trombosis con los catéteres centrales con inserción periférica y tal vez apoye la idea del uso de catéter venoso central en su lugar, cuando en el catéter a utilizar se requiera más de dos luces. Por esto se recomienda que cuando sea necesario el uso del catéter central con inserción periférica, se consideren factores de riesgo modificables, como la relación entre el catéter y la vena, permitiendo el uso de un catéter de luz más pequeña en una vena de diámetro mayor y tener presente su potencial protrombótico.<sup>17</sup>

Por su parte, el estudio realizado por Duarte y su grupo reportó a las estancias hospitalarias prolongadas y la permanencia del catéter en el cuerpo como otros factores de riesgo que aumentan la incidencia de trombosis de manera significativa.<sup>16</sup> La duración de la cateterización es uno de los factores que aún está en discusión debido a las controversias y disparidades que se encuentran entre los diferentes autores; mientras unos comentan que los primeros cuatro días de cateterización son los de mayor riesgo de trombosis, otros mencionan una relación con respecto a la duración.<sup>11</sup>

Otro aspecto que puede considerarse factor de riesgo de trombosis es tener diagnóstico de una enfermedad oncológica. Además, el cáncer se considera por sí solo factor de riesgo de enfermedades tromboembólicas ya que conlleva un estado de hipercoagulabilidad, el incremento de los pacientes con cáncer en curso de tratamiento y el aumento de accesos venosos permanentes pueden considerarse posibles causas de trombosis de las extremidades superiores y probable fuente de embolización.<sup>17,20</sup> Sin embargo, parece ser evidente que, debido a la mejoría de los materiales y técnicas de instrumentación vascular, se han reducido los casos de trombosis y embolias pulmonares sintomáticas.<sup>21</sup>



En cuanto a las pruebas de coagulación, diversos estudios muestran que el acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada se refleja en el incremento de la incidencia y reincidencia de eventos tromboembólicos, lo que se explica por la hipercoagulabilidad, que se debe al aumento de los valores de fibrinógeno y de los factores de coagulación II, VIII, IX y XI. En el estudio de Calderero y su grupo se evidenció la asociación entre el acortamiento del tiempo de protrombina con la aparición de eventos trombóticos; sin embargo, son muy pocos los datos en la bibliografía, por tanto, debe investigarse más en el tema para poder realizar conclusiones al respecto.<sup>21</sup>

En neonatos, entre los factores de riesgo encontramos que algunos estudios sugieren que la edad gestacional (especialmente cuando son pequeños para la edad gestacional (PEG)) y el peso al nacer son factores importantes que pueden contribuir a la aparición de trombosis. Los neonatos prematuros, además de su edad y la gravedad de la enfermedad por la que se les coloca el catéter, están predispuestos a padecer trombosis, ya que tienen deficiencia de proteínas inhibitoras y coagulantes, que aumentan paulatinamente al rango inferior de las de un adulto a los 6 meses de edad. Otro aspecto que puede aumentar el riesgo es que los neonatos pequeños para la edad gestacional necesitan el acceso venoso central por más tiempo, acompañados de la policitemia relativa. Por otra parte, los grandes para la edad gestacional son más propensos a sufrir asfíxia perinatal en quienes, en combinación con el poco equilibrio hemostático, también se incrementa la probabilidad de padecer estos eventos. Por último, la permanencia del catéter por más de 6 días, la aplicación de hemoderivados a las infusiones por catéteres venosos umbilicales y el catéter venoso umbilical mal posicionado también contribuyen a generar trombosis.<sup>22</sup>

## MECANISMOS MOLECULARES DE LA TROMBOSIS

Las plaquetas activadas son los componentes celulares clave de la trombosis, siendo la causa más frecuente de muerte y discapacidad en el mundo. Éstas son activadas por la combinación de agonistas endógenos que desencadenan la agregación plaquetaria y la formación de trombos patológicos.<sup>23</sup>

La trombina es el activador más potente de las plaquetas humanas y es la principal proteasa de la hemostasia secundaria que funciona a través de los receptores activados por proteasa (PAR) que están acoplados a proteínas G.<sup>23,24,25</sup> Dos de estos receptores son PAR1 y PAR4 que son expresados por las plaquetas, ambos considerados blancos terapéuticos de fármacos antitrombóticos, por ejemplo, ya existe un inhibidor de PAR1 aprobado para uso clínico y un inhibidor de PAR4 está en prueba.<sup>24</sup>

El PAR1 es el receptor de trombina de alta afinidad que responde de manera más sensible y rápida a la trombina en comparación con el PAR4 como resultado de un dominio de unión a la trombina en la PAR1 que está ausente en la PAR4.<sup>24,25</sup> Una clave en la diferenciación entre PAR1 y PAR4 es la cinética de señalización de los dos receptores y el efecto que esto tiene en la regulación de la función plaquetaria; específicamente el PAR4 que contiene una secuencia aniónica corriente abajo del sitio de escisión de la trombina que sirve para prolongar la interacción trombina-receptor.<sup>24</sup> La inhibición del PAR4, pero no del PAR1, deteriora la función plaquetaria procoagulante, que disminuye la generación de trombina y la formación de fibrina durante la formación de trombos humanos.<sup>24</sup>

Muchos estudios han demostrado que los polimorfismos del gen que codifica el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI) pueden

tener un papel importante en la aparición de trombosis, puesto que participa en el sistema fibrinolítico y se encuentra en equilibrio con el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en la hemostasia.<sup>26</sup>

Después de una infección o lesión tisular se da la activación simultánea de la respuesta inflamatoria y la hemostática como un mecanismo de defensa que involucra un complejo sistema multicelular que incluye plaquetas, leucocitos y una serie de células presentadoras de antígenos,<sup>27</sup> además, algunos componentes humorales de la inmunidad innata que incluyen cascadas de proteasas altamente integradas, sistemas de complemento, coagulación, fibrinólisis y quinina de contacto. La trombosis puede describirse como una respuesta hemostática exagerada, que lleva a la formación de un coágulo de sangre oclusivo que obstruye el flujo de sangre a través del sistema circulatorio.<sup>27</sup>

Durante la inflamación aguda, los neutrófilos circulantes se ubican a lo largo de las vénulas poscapilares para migrar a través de las uniones de células endoteliales y alcanzar los tejidos lesionados o infectados, a medida que activan selectinas y quimiocinas para provocar el arresto. Los agonistas como la trombina movilizan la P-selectina de los cuerpos de Weibel-Palade que son gránulos de almacenamiento que tienen las células del endotelio y liberan factor de von Willebrand cumpliendo un papel fundamental en la trombosis y la inflamación.<sup>28</sup>

Asimismo, los neutrófilos, para cumplir con su función inmunitaria, contienen sustancias microbicidas que cuando se activan generan altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno. Con la finalidad de defensa, estas células, al ser activadas crean redes, generadas a partir de la expulsión de su contenido nuclear, capaces de atrapar microorganismos y generar su muerte llamadas trampas extracelulares de

neutrófilos (NET); para tal proceso es fundamental la expresión de PAD4. A pesar de que la finalidad de las NET es atrapar microorganismos, estas redes también pueden unirse a plaquetas y eritrocitos, a su vez, tienen la capacidad de inactivar el inhibidor del factor tisular, lo que conlleva al aumento de la coagulación.<sup>29</sup> Cada uno de los componentes del contenido nuclear de los neutrófilos presentes en las NET tiene una acción sobre el sistema de coagulación.

**Cuadro 1**

En reposo las células endoteliales impiden la adhesión y activación de las plaquetas produciendo potentes antagonistas de las plaquetas, como la enzima de eliminación de ATP/ADP CD39/Ecto ADPasa10, la prostaciclina (PGI2) y el óxido nítrico (NO), que mantienen la homeostasia endotelial a través de otros mecanismos. El NO minimiza el reclutamiento de leucocitos en la pared del vaso al reducir la expresión de P-selectina en la superficie endotelial, disminuyendo la expresión de quimiocinas y reduciendo la transcripción de moléculas de adhesión, como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1. PGI2 disminuye la inflamación al reducir la adhesión de leucocitos, la activación y la extravasación.<sup>27</sup>

**Cuadro 1.** Efecto de los componentes de las trampas extracelulares de neutrófilos en la coagulación<sup>29</sup>

Componentes del NET	Efecto en el sistema de coagulación
ARN	Unión al factor XII y XI
ADN	Activación del factor XII
Histonas	Activación plaquetaria Incremento de trombina Vacuolización de células endoteliales y epiteliales
Nucleosomas intactos	Aumentan el depósito de fibrina
Serina proteasa	Inactivación el inhibidor del factor tisular



## MANIFESTACIÓN CLÍNICA

La manifestación clínica de la trombosis tiende a ser variable.<sup>30,31</sup> Los signos y síntomas dependen de la localización y el tamaño del trombo.<sup>30,32</sup> Muchos de los casos de trombosis son asintomáticos y detectados de manera incidental.<sup>33</sup>

El signo más común puede ser la pérdida de la permeabilidad del catéter.<sup>34</sup> Otros signos pueden incluir los cambios en el color o edema de la extremidad o área afectada, además de otras manifestaciones relacionadas con tromboflebitis superficial.<sup>35</sup>

La trombosis sintomática de la vena cava inferior típicamente se manifiesta como edema de las extremidades inferiores y del hemicuerpo inferior, muy similar al espectro de la trombosis venosa profunda.<sup>36</sup> Sin embargo, la manifestación clínica de la trombosis por debajo de la vena cava inferior puede variar desde un hallazgo radiológico incidental en un paciente asintomático hasta la afectación hemodinámica grave y colapso cardiovascular. La trombosis de la vena cava superior, en cambio, puede causar un síndrome de vena cava superior que resulta en la obstrucción del drenaje venoso de la cabeza, el cuello y el torso, lo que causa una constelación de síntomas, como hinchazón del brazo, cuello y cabeza y distensión venosa.<sup>37</sup> Asimismo, la trombosis de este vaso puede producir quilotórax.<sup>38,39</sup>

Por otro lado, la trombosis de la vena porta derivada de los catéteres umbilicales puede resultar en hipertensión portal; sin embargo, la mayor parte de las trombosis asociadas con el catéter umbilical tienden a ser asintomáticas.<sup>32,40</sup> Cuando se trata de trombosis del catéter arterial umbilical, los pacientes pueden manifestar isquemia severa o disfunción orgánica, y, según la localización del trombo, también puede haber signos que incluyen frialdad, escasa perfusión,

palidez de los dedos del pie, extremidades o glúteos.<sup>41,42</sup> Esta trombosis también puede mimetizar una coartación de aorta severa debido a la hipertensión que pueden provocar.<sup>42</sup>

La trombosis de la aurícula derecha puede provocar una trombosis intracardiaca sintomática que se caracteriza por soplo, insuficiencia cardiaca o sepsis persistente, así como también disfunción del catéter.<sup>43</sup>

El síndrome posttrombótico es un trastorno caracterizado por edema y viabilidad alterada del tejido subcutáneo de una extremidad.<sup>44,45</sup> Esta afección es causada por válvulas incompetentes, lo que resulta en un flujo de sangre dirigido desde las venas periféricas a las profundas; sin embargo, ésta aparece solo en el 1% de los neonatos.<sup>44,45</sup> Los pacientes manifiestan típicamente edema, dolor, cambios en la coloración de la piel, aumento en la circunferencia de la extremidad, existencia de vasos colaterales y varicosidades, entre otros.<sup>46</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y el tratamiento de la trombosis asociada con catéter son similares a los de la trombosis venosa profunda, se describen a continuación.<sup>47</sup>

### Estudios en sangre

Es fundamental la sospecha clínica y que haya factores de riesgo; sin embargo, aunque ningún estudio de laboratorio confirma o descarta un fenómeno tromboembólico, el estudio hematólogo, como las concentraciones de dímero D, el conteo plaquetario y marcadores inflamatorios como conteo leucocitario o proteína C reactiva (PCR), pueden ser de gran ayuda para el clínico.<sup>36</sup> Por ejemplo, valores de dímero D mayores de 500 mg/mL suele ser muy sensibles pero poco específicos. Por su parte, en los neonatos

la trombosis frecuentemente se acompaña de trombocitopenia.<sup>30</sup> **Cuadro 2**

En los pacientes con factores de riesgo de trombofilia los exámenes iniciales deberán incluir también antitrombina, proteína S libre, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos IgG anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, concentraciones de homocisteína y tiempo de protrombina (TP); sin embargo, estos estudios tienen un valor mínimo en los neonatos ya que la principal causa de trombosis es la existencia de un catéter central.<sup>32,36,48</sup> La sospecha de púrpura fulminante en el neonato, que se manifiesta con equimosis, trombosis venosa y arterial extensa, debe incluir la dosificación de proteína C o S para lo cual debe analizarse una muestra de plasma citratado.<sup>49</sup> **Cuadro 3**

**Estudio de imagen**

El examen de ultrasonido Doppler es la prueba de imagen de elección para confirmar la trombosis en la mayoría de los casos.<sup>30,32</sup> Las ventajas de esta técnica son que no es invasiva, no requiere exposición a radiación ionizante y puede realizarse al lado de la cama. La angiografía de contraste es el patrón de referencia; sin embargo, rara vez se utiliza debido a su naturaleza invasiva.<sup>31,36</sup> La precisión de la ecografía puede reducirse por la presencia de un catéter debido

**Cuadro 2.** Comportamiento de los parámetros de laboratorio generales<sup>30,36</sup>

Parámetro	Comportamiento
Dímero D	↑
Conteo plaquetario	↓
Recuento leucocitario	↑
PCR	↑
VSG	↑

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; ↑: aumenta; ↓: disminuye.

**Cuadro 3.** Alteraciones en parámetros de laboratorio compatibles con trombofilia<sup>36,58,59</sup>

Parámetro	Comportamiento	Frecuencia
Antitrombina	↓↓	Rara
Anticoagulante lúpico	Presente	Rara
Resistencia a la proteína C	Presente	Frecuente
Anticardiolipina IgG	Presente	Rara
Proteína S libre	↓↓	Rara
Concentraciones de homocisteína	↑	Rara
Mutación del gen de protrombina (PTFII)	Presente: ↑ concentraciones de protrombina	Frecuente

↓↓: déficit; ↑: aumento.

a que los signos ecográficos de trombosis son difíciles de evaluar y la interpretación también puede estar limitada por la baja presión del pulso en recién nacidos prematuros y enfermos.<sup>30,32,43</sup>

**PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

En cuanto a la prevención de trombosis asociada con el catéter venoso central, es importante tener presente el sitio de inserción del catéter, el diámetro del mismo y demás factores de riesgo extrínsecos que se comentaron previamente.<sup>17</sup> Asimismo, debe realizarse anticoagulación profiláctica solo en los pacientes con alto riesgo de trombosis y poco riesgo de sangrado.<sup>50</sup>

Por otro lado, hoy día el ultrasonido en tiempo real revolucionó la inserción del catéter venoso central al proporcionar la visualización de la vena deseada y las estructuras circundantes antes y durante la inserción de la aguja.<sup>51,52</sup> Hernández y su grupo encontraron, como ya se ha descrito, alta prevalencia de complicaciones, en especial mala colocación de los catéteres venosos centrales y mostraron que la cateterización guiada por ultrasonografía aumenta el porcentaje de éxito y reduce el número de complicaciones asociadas



y, por consiguiente, las consecuencias fatales y los costos asociados.<sup>52</sup>

Gracias al descubrimiento de diversos mecanismos fisiopatológicos implicados en este proceso se han identificado varios blancos terapéuticos útiles en la prevención de la trombosis.<sup>23</sup> Por ejemplo, el receptor activado por proteasa (PAR4) se requiere para la función procoagulante de las plaquetas durante la formación del trombo, se sugiere que su inhibición es un blanco potencial para la prevención de la trombosis arterial.

El vorapaxar recibió la aprobación de la FDA para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica.<sup>23,25</sup> Sin embargo, en combinación con otros antiplaquetarios, como la aspirina y el clopidogrel, se asoció con aumento significativo de tasas de hemorragia intracraneal, especialmente en pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular u otros factores predisponentes.<sup>23</sup>

La trombosis venosa profunda asintomática asociada con catéter se ha relacionado con embolia pulmonar incluyendo un embolismo fatal, por este motivo la profilaxis anticoagulante tiene el potencial de prevenir acontecimientos tromboembólicos.<sup>53</sup> La decisión de indicar profilaxis anticoagulante sigue siendo un juicio clínico basado en los riesgos estimados de tromboembolismo y hemorragia mayor en cada paciente.<sup>53</sup>

Los niños que se someten a procedimientos invasivos, como la cateterización cardiaca, pueden sufrir complicaciones arteriales a causa del catéter insertado. Se estima que aproximadamente 1 de cada 5 a 10 pacientes sufren trombosis y, por tanto, requieren tratamiento adicional con heparina.<sup>54</sup>

La heparina tiene una vida media muy corta y reversibilidad inmediata en caso de emergencia,

lo que hace que sea adecuada para pacientes en condiciones críticas que requieren anticoagulación, o para pacientes que se someten a procedimientos como cateterización cardiaca, su efecto anticoagulante se ejerce principalmente por catalización de la trombina e inactivación del factor X activado.<sup>54</sup>

Detener la progresión del trombo y evitar una mayor propagación, embolización o ambas, con la estabilidad de coágulos y reducción de la inflamación local es el objetivo inicial de la terapia, los sistemas fibrinolíticos endógenos descomponen el material de coágulo existente, mientras que la anticoagulación evita la formación de coágulos adicionales, a largo plazo se busca la prevención de la recurrencia y las complicaciones crónicas.<sup>55</sup>

En un estudio realizado por Reiter y su grupo, enfocado solo en niños críticamente enfermos, admitidos en una unidad pediátrica durante un periodo de 9 meses, eran sometidos a un escaneo dúplex semanal para identificar una trombosis venosa profunda y solo un paciente tuvo una exploración positiva, concluyendo que la incidencia de trombosis venosa profunda era demasiado rara para apoyar las estrategias de rutina para la detección y prevención; sin embargo, en estudios más recientes se ha determinado que el diagnóstico de trombosis venosa profunda en los niños ha aumentado significativamente y que los adolescentes y los niños con trastornos subyacentes están en mayor riesgo.<sup>56</sup>

Una vez que el paciente ha manifestado la trombosis es de vital importancia proporcionarle tratamiento sintomático, disminuir el riesgo de embolización y garantizar, de ser necesario, el acceso venoso; de igual forma, para elegir el mejor tratamiento para cada paciente debe identificarse la manifestación clínica de cada uno de ellos.<sup>57</sup> **Cuadro 4**

**Cuadro 4.** Tratamiento según las manifestaciones clínicas más comunes

Manifestación clínica	Tratamiento
Asintomático	- Controvertido: se desconoce la tasa de embolizaciones y complicaciones relacionadas
Flebitis	- Interrumpir infusión y extraer catéter - Elevación de la extremidad - Compresas tibias o frías - AINEs orales - Anticoagulación solo en caso de riesgo de TVP
Trombosis venosa profunda	- Anticoagulación - Mayor riesgo de embolizar - Terapia fibrinolítica para pacientes con síntomas severos de menos de 14 días, sin riesgo de sangrado y buen pronóstico a largo plazo.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; TVP: trombosis venosa profunda.

## CONCLUSIONES

El uso de catéter venoso central es frecuente en los servicios de cuidado, como son los servicios de hospitalización, urgencias, cuidado intensivo, oncología, cirugía, entre otros; puesto que son indispensables para el tratamiento de algunos pacientes. Sin embargo, conlleva el riesgo de generar al paciente complicaciones que incrementan costos, la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad. Una de ellas es la trombosis, que, a su vez, puede producir embolia pulmonar, trombosis venosa profunda recurrente, síndrome posttrombótico y sepsis. Las cifras de incidencia varían en la bibliografía médica según el tipo y la ubicación del catéter venoso central, la duración, el tipo de pacientes y otros factores de riesgo. Las manifestaciones clínicas varían según la localización del trombo y el tamaño de éste; en muchos casos los pacientes pueden estar totalmente asintomáticos, por tanto, es de vital importancia la sospecha clínica de esta complicación. Gracias al descubrimiento de los factores de riesgo asociados y los mecanismos fisiopatológicos de la trombosis, se ha podido desarrollar e identificar diferentes blancos terapéuticos que ayudan a prevenir y tratar adecuadamente esta complicación, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad que puede generar.

## REFERENCIAS

1. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014 (1): 306-311. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.306.
2. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012; 108 (6): 1097-1108. doi: 10.1160/TH12-05-0352.
3. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res* 2017; 157: 64-71. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.002.
4. Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S. Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med* 2012; 125 (8): 733-741. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.010.
5. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382 (9889): 311-325. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9.
6. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD006468. doi: 10.1002/14651858.CD006468.pub6.
7. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010; 138 (4): 803-810. doi: 10.1378/chest.10-0154.
8. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis



- of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (2): 312-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04126.x.
9. Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis. *Blood* 2017; 129 (20): 2727-2736. doi: 10.1182/blood-2016-08-693671.
  10. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa* 2012; 41 (5): 319-332. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000217>.
  11. Vivanco Allende A, Rey Galán C, Rodríguez de la Rúa MV, Alvarez García F, Medina Villanueva A, Concha Torre A, et al. Thrombosis and obstruction associated with central venous lines. Incidence and risk factors. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79 (3): 136-141. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.10.004.
  12. Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, Heels-Ansdell D, Meade M, Pemberton J, et al. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (5): 689-696. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.169.
  13. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 861-9. doi: 10.1056/NEJMc1008740.
  14. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e737S-e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
  15. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1096-1109. doi: 10.1111/jth.12598.
  16. Duarte M, Batista J, Arbo A. Trombosis asociada a catéter venoso central: reporte de caso. *Rev Inst Med Trop* 2010; 5 (1): 34-37.
  17. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc* 2016; 17 (2): 160-167. doi: 10.1177/1751143715618683.
  18. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med* 2011; 37 (2): 284-289. doi: 10.1007/s00134-010-2043-x.
  19. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein JJ, Patel AA, Fishman N, Fuchs B, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010; 256 (1): 312-320. doi: 10.1148/radiol.10091860.
  20. Iglesias Reya L, Fernández Pérez I, Barbagelata López C, Rivera Gallego A. Trombosis venosa asociada a catéter venoso central en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (Supl 1): 41-43. DOI: 10.1016/S0025-7753(15)30018-X.
  21. Calderero-Aragón V, de Gregorio-Ariza MA, Pazo-Cid R, Puértolas-Hernández T, Lostalé-Latorre F, Artal-Cortés A, et al. Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de episodios tromboembólicos en pacientes con cáncer portadores de catéter venoso central. *Med Clin (Barc)* 2009; 133 (10): 365-370. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.05.015>.
  22. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P; The Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 97-106. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364f9b0.
  23. French SL, Arthur JF, Lee H, Nesbitt WS, Andrews RK, Gardiner EE, et al. Inhibition of protease-activated receptor 4 impairs platelet procoagulant activity during thrombus formation in human blood. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (8): 1642-1654. doi: 10.1111/jth.13293.
  24. French SL, Thalmann C, Bray PF, Macdonald LE, Murphy AJ, Sleeman MW, et al. A function-blocking PAR4 antibody is markedly antithrombotic in the face of a hyperreactive PAR4 variant. *Blood Adv* 2018; 2 (11): 1283-1293. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015552.
  25. Lin YC, Ko YC, Hung SC, Lin YT, Lee JH, Tsai JY, et al. Selective inhibition of PAR4 (protease-activated receptor 4)-mediated platelet activation by a synthetic nonanticoagulant heparin analog. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39 (11): 2152-2156. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311758.
  26. Erkal B, Kalayci Yigin A, Palanduz S, Dasdemir S, Seven M. The effect of PAI-1 gene variants and PAI-1 plasma levels on development of thrombophilia in patients with Klinefelter syndrome. *Am J Mens Health* 2018; 12 (6): 2152-2156. doi: 10.1177/1557988318801158.
  27. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133 (9): 906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993.
  28. Setiadi H, Yago T, Liu Z, McEver RP. Endothelial signaling by neutrophil-released oncostatin M enhances P-selectin-dependent inflammation and thrombosis. *Blood Adv* 2019; 3 (2): 168-183. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026294.
  29. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood* 2014; 123 (18): 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646.
  30. Sellitto M, Messina F. Central venous catheterization and thrombosis in newborns: update on diagnosis and management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (S4): 26-28. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.714974>.
  31. Wu J, Mu D. Vascular catheter-related complications in newborns: Vascular catheter-related complications in newborns. *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (2): E91-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01934.x.
  32. Haddad H, Lee KS, Higgins A, McMillian D, Price V, El-Naggar W. Routine surveillance ultrasound for the management of central venous catheters in neonates. *J Pediatr* 2014; 164 (1): 118-122. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.048.

33. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr* 2002; 140 (1): 131-134. doi: 10.1067/mpd.2002.119591.
34. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J Pediatr* 2016; 171: 60-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035.
35. Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med* 2015; 128 (7): 722-738. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.027.
36. McAree B, O'Donnell M, Fitzmaurice G, Reid J, Spence R, Lee B. Inferior vena cava thrombosis: A review of current practice. *Vasc Med* 2013; 18 (1): 32-43. doi: 10.1177/1358863X12471967.
37. Rachapalli V, Boucher L-M. Superior vena cava syndrome: role of the interventionalist. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65 (2): 168-176. doi: 10.1016/j.carj.2012.09.003.
38. Kramer SS, Taylor GA, Garfinkel DJ, Simmons MA. Lethal chylothoraces due to superior vena caval thrombosis in infants. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137 (3): 559-563.
39. Engum SA, Rescorla FJ, West KW, Scherer LR, Grosfeld JL. The use of pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax in infants. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (2): 286-290. doi: 10.1016/s0022-3468(99)90192-6.
40. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5 (1): 22-40. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.008.
41. Shilling C, Walsh C, Downey P, Mooney E. Umbilical artery thrombosis is a rare but clinically important finding: A series of 7 cases with clinical outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17 (2): 89-93. doi: 10.2350/13-11-1407-OA.1.
42. Ergaz Z, Simanovsky N, Rozovsky K, Leil SA, Ofek-Shlomai N, Revel-Vilk S, et al. Clinical outcome of umbilical artery catheter-related thrombosis—a cohort study. *J Perinatol* 2012; 32 (12): 933-940. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.4>
43. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 358-374. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.358.
44. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, Revel-Vilk S, Amankwah E, Albisetti M. Catheter-related arterial thrombosis in neonates and children: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018; 118 (6): 1058-1066.
45. Avila ML, Pullenayegum E, Williams S, Yue N, Krol P, Brandão LR. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. *Blood* 2016; 128 (14): 1862-1869. doi: 10.1182/blood-2016-03-704585.
46. Sol JJ, Knoester H, de Neef M, Smets AMJB, Betlem A, van Ommen CH. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (6): 462-467. doi: 10.1097/MPH.0000000000000370.
47. Sanford RA, Kroll MH. Cancer-associated thrombosis. En: Kantarjian HM, Wolff RA, editores. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 3<sup>rd</sup> ed. [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2016.
48. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol* 2007; 27 (8): 490-495. doi: 10.1038/sj.jp.7211786.
49. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 318-322. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.009.
50. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e195S. doi: 10.1378/chest.11-2296.
51. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1 (1). doi: 10.1002/14651858.CD011447.
52. Hernández-Castañeda B, Peña-Pérez CA. Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central. *Med Int Méx* 2017; 33 (3): 323-334.
53. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (10): 901.e1-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.010.
54. Avila ML, Shah PS, Brandão LR. Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010196. doi: 10.1002/14651858.CD010196.pub3.
55. Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in children: approach to anatomic risks, thrombophilia, prevention, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 439-453. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.009.
56. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, Dobyns EL. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (4): 381-386. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823893f5.
57. Zehnder JM. Catheter-related upper extremity venous thrombosis. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 18, 2019).
58. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol* 2012; 87 (Suppl 1): S108-12. doi: 10.1002/ajh.23186.
59. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie* 2019; 39 (1): 49-61. doi: 10.1055/s-0039-1677840.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3733>

## Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad

### Lorcaserin: a new alternative for the treatment of obesity.

Jorge Yamamoto-Cuevas,<sup>1</sup> Paloma Almeda-Valdés,<sup>2</sup> Guadalupe Castro-Martínez,<sup>3</sup> Manuel Duarte-Vega,<sup>4</sup> Gerardo González-Girón,<sup>5</sup> Fernando Javier Lavallo-González,<sup>6</sup> Hugo Antonio Laviada-Molina,<sup>7</sup> José Agustín Mesa-Pérez,<sup>8</sup> Roopa Pravin-Mehta,<sup>9</sup> J Héctor Sánchez-Mijangos,<sup>10</sup> Rafael Margarito Violante-Ortiz,<sup>11</sup> Sergio Zúñiga-Guajardo,<sup>12</sup> Joan Erick Gómez-Miranda,<sup>13</sup> Jorge Antonio Aldrete-Velasco,<sup>14</sup> Benjamín Camacho-Silva,<sup>15</sup> Orlando Mondragón-Benítez<sup>15</sup>

#### Resumen

La obesidad es un problema importante a nivel nacional y mundial, que se relaciona con el incremento de casos de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus con el consecuente incremento en la morbilidad y mortalidad y costos para la salud, por lo que se necesitan políticas de prevención de la misma, un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz y seguro, con los que se reduzcan las posibilidades de recaída. Recientemente se aprobó la lorcaserina para el tratamiento farmacológico de la obesidad. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada sobre lorcaserina y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto a la prescripción de este fármaco. Para la elaboración de la guía motivo de esta reunión se contó con la participación de especialistas en medicina interna, endocrinología, un bibliotecario y un experto en metodología; se realizó una búsqueda extensa en PubMed y en otros sitios web especializados. Se concluye que la lorcaserina es un fármaco bien tolerado con leves efectos adversos y buen perfil de seguridad a dosis de 10 mg dos veces al día, además, ha mostrado beneficios en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad; lorcaserina; diabetes mellitus tipo 2; control glucémico.

#### Abstract

Obesity is an important problem both nationally and worldwide, this is related to the increase in cases of systemic arterial hypertension and diabetes mellitus with the consequent increase in morbidity and mortality and health costs, which emphasizes the need for health policies for an early diagnosis and effective and safe treatment. Recently, the use of lorcaserin for the pharmacological treatment of obesity was approved. The objective of this article is to review the available and updated scientific literature on lorcaserin and be a reference framework for decision-making regarding the prescription of this drug. For the preparation of this guide specialists in internal medicine, endocrinology, a librarian and an expert in methodology were involved. An extensive search was conducted on PubMed and other specialized websites. It is concluded that lorcaserin is a well tolerated drug with mild adverse effects and a good safety profile at a dose of 10 mg twice a day, it has also presented benefits in glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** Obesity; Lorcaserin; Type 2 diabetes; Glycemic control.

<sup>1</sup> Endocrinólogo. Departamento de endocrinología del Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Endocrinóloga. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Internista. Directora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Internista. División de Medicina Interna del Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>5</sup> Endocrinólogo. Hospital General Regional de Especialidades Vicente Guerrero, IMSS, Acapulco, Guerrero, México.

<sup>6</sup> Endocrinólogo. Profesor del servicio de endocrinología, Hospital Universitario de Nuevo León José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>7</sup> Endocrinólogo. Profesor investigador, Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Marista de Mérida, Yucatán, México.

<sup>8</sup> Endocrinólogo.

<sup>9</sup> Endocrinóloga. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

<sup>10</sup> Internista. Presidente médico de la Federación Mexicana de Diabetes.

<sup>11</sup> Endocrinólogo. Departamento de endocrinología, Hospital General Regional de Zona núm. 6, IMSS, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Endocrinólogo. Profesor e investigador del servicio de endocrinología, Hospital Universitario de Nuevo León José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>13</sup> Cirujano General. Secretaría de Salud.

<sup>14</sup> Internista. Compilador de la Guía. Investigador y editor en Paracelsus SA de CV.

<sup>15</sup> Médico cirujano. Paracelsus, SA de CV.

**Recibido:** 2 de diciembre 2019

**Aceptado:** 11 de febrero 2020

#### Correspondencia

Jorge Yamamoto Cuevas  
dryamajorge@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Yamamoto-Cuevas J, Almeda-Valdés P, Castro-Martínez G, Duarte-Vega M, González-Girón G, Lavallo-González FJ, Laviada-Molina HA, Mesa-Pérez JA, Pravin-Mehta R, Sánchez-Mijangos JH, Violante-Ortiz RM, Zúñiga-Guajardo S, Gómez-Miranda E, Aldrete-Velasco JA, Camacho-Silva B, Mondragón-Benítez O. Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad. Med Int Méx 2022; 38 (1): 121-129.

## ANTECEDENTES

El sobrepeso y la obesidad son dos de los problemas de salud pública más graves que se enfrentan en la actualidad en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>1</sup> la obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud. En adultos, el índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso corporal y la estatura y se utiliza para identificar estos dos problemas de salud. La OMS define al sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y hasta 29.9, y a la obesidad como un IMC igual o mayor a 30. De acuerdo con las cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT, 2016), para adolescentes de 12 a 19 años, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 36.6%, mientras que para los adultos de 20 años y más fue del 72.5%.<sup>2</sup> Las prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida fue mayor en las mujeres que en los hombres. También se encontró que en las zonas rurales es mayor la prevalencia de sobrepeso, mientras que en las zonas urbanas la obesidad fue más frecuente.<sup>2</sup>

Es importante reconocer que la obesidad es una enfermedad crónica que se ha asociado con el incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, cardiopatía isquémica, eventos cardiovasculares, hígado graso, cáncer, depresión, osteoartritis y apnea del sueño, entre otros. Se estima que las personas con obesidad disminuyen su expectativa de vida de 8 a 10 años, en comparación con las personas de peso normal. Asimismo, se ha encontrado que la mortalidad por causa cardiovascular es 50% mayor en personas con obesidad y 90% mayor en pacientes con obesidad severa, en comparación con las personas con peso acorde con su estatura.<sup>3</sup>

Con respecto al tratamiento de la obesidad, se ha visto que con reducciones de entre el 5 y el 10% del peso inicial se obtienen cambios importantes y beneficios en todo aquel que lo logra, entre ellos están la disminución en las concentraciones de hemoglobina glucosilada (hbA1c), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, presión arterial y reducción en el riesgo de padecer diabetes mellitus 2. En general, las guías de tratamiento recomiendan iniciar con cambios en el estilo de vida, que incluyen tres estrategias: cambios en el comportamiento (terapia conductual), cambios dietéticos e incremento en la actividad física. Se ha propuesto que el manejo de la obesidad debe realizarse de forma integral, con intervenciones psicológicas, nutricionales, farmacológicas e incluso quirúrgicas, en casos seleccionados.<sup>4</sup> En las guías de la *American Heart Association* (AHA), el *American College of Cardiology* (ACC) y *The Obesity Society* (TOS), se hace hincapié en que el diagnóstico de obesidad no solo debe hacerse con base en el IMC, sino que debe incluirse la circunferencia de cintura como un factor de riesgo para determinar la necesidad de reducir el peso. Asimismo, estas guías insisten en que las intervenciones exhaustivas en el estilo de vida son la piedra angular para el tratamiento de la obesidad. Además, se hace la recomendación de realizar terapia conductual de manera intensiva, que debe realizarse de manera presencial, con por lo menos 14 sesiones en un periodo de seis meses. Las asociaciones realizaron una revisión sistemática de la evidencia sobre las dietas; de todas las dietas estudiadas se concluyó que el mejor predictor de éxito era el apego.<sup>4</sup>

La necesidad de tratamientos farmacológicos seguros es primordial. La FDA autorizó algunos fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat, naltrexona-bupropion, fentermina, fentermina-topiramato, liraglutida y lorcaserina. En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó a



la lorcaserina en 2017 para el tratamiento contra la obesidad.<sup>3</sup>

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada sobre lorcaserina y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto a la prescripción de este fármaco. Los alcances de este documento son:

- Realizar una revisión de la bibliografía científica actualizada y disponible sobre lorcaserina.
- Describir los nuevos hallazgos y los estudios clínicos que sirvieron como sustento para la aprobación de este fármaco y su posterior comercialización.
- Analizar el mecanismo de acción de lorcaserina, sus indicaciones y limitantes, así como la población que tendría el máximo beneficio con este medicamento.

### Justificación

De acuerdo con las cifras de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que en 2016, el 39% de las personas adultas de 18 años o más tenían sobrepeso y el 13% obesidad (OMS, 2016). En México, según cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC, 2016), para adultos de 20 años y más la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó del 71.2% en 2012 al 72.5% en 2016. Es por ello que resulta imprescindible utilizar todas las estrategias terapéuticas para poder combatir esta pandemia. Entre éstas está el tratamiento farmacológico como complemento a un plan alimentario, a la actividad física y modificaciones conductuales.

Es importante conocer a fondo los fármacos disponibles en el mercado para que, de esta manera, el médico pueda realizar una prescrip-

ción responsable. La lorcaserina es un nuevo medicamento disponible en México, recientemente aprobado por la FDA y COFEPRIS para el tratamiento de la obesidad. Debido a lo anterior, resulta pertinente una revisión de las propiedades farmacológicas de este medicamento, así como de sus indicaciones.

### Conformación del grupo de trabajo

Para el desarrollo de este artículo de revisión se invitó a participar a médicos con especialidad en endocrinología y medicina interna, referentes nacionales e internacionales en el tema, con amplia experiencia en el manejo de pacientes con obesidad y que participaban en diferentes instituciones educativas y de servicio a la salud de diferentes ciudades de la República Mexicana.

### Delimitación del enfoque y alcances

Los integrantes del grupo de trabajo definieron que los principales aspectos a abordar en este manuscrito sería describir el mecanismo de acción de lorcaserina, sus indicaciones y la población que tendría el máximo beneficio con la prescripción de este medicamento.

### Población objetivo de análisis

Adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico de obesidad.

### LORCASERINA

Lorcaserina fue aprobada en 2012 por la FDA y en 2017 por la COFEPRIS como coadyuvante a la dieta hipocalórica y al incremento en la actividad física para el manejo del peso en adultos (mayores de 18 años) con obesidad (IMC igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>) o sobrepeso (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) con al menos una comorbilidad relacionada con el sobrepeso (por ejemplo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus 2).<sup>5</sup>

### Farmacología

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor 2c de la 5 hidroxitriptamina (5HT<sub>2c</sub>). Su mecanismo exacto de acción se desconoce, pero se considera que reduce la ingesta de alimentos y promueve la saciedad al activar selectivamente los receptores 5HT<sub>2c</sub> localizados en las neuronas de proopiomelanocortina anorexigénicas en el hipotálamo.<sup>5</sup>

Por varias décadas ha sido claro que la serotonina (5HT) es un neurotransmisor muy importante para la regulación central del apetito, la saciedad y del metabolismo, y que el receptor 5HT<sub>2c</sub> es el que media las acciones anorexigénicas de la 5HT. Las funciones anorexigénicas de los fármacos antiobesidad, como fenfluramina, se deben a las acciones agonistas de su metabolito norfenfluramina en los receptores 5HT<sub>2c</sub>. La combinación de la fenfluramina y el derivado de anfetamina, llamado fentermina, demostró ser un supresor del apetito altamente efectivo, pero fue retirado debido a una tasa inaceptable de valvulopatías cardíacas. La fenfluramina también se asoció con hipertensión pulmonar, aunque la incidencia fue considerablemente menor que la de las valvulopatías. Ahora se sabe que ambas afecciones se deben a la interacción de la norfenfluramina con el receptor 5HT<sub>2B</sub>.<sup>6</sup>

La lorcaserina es un agonista específico del receptor de 2C de la serotonina y destaca por su tolerabilidad y su baja tasa de efectos adversos. Los ecocardiogramas hechos en estudios de fase 3 en más de 5200 pacientes no mostraron un incremento estadísticamente significativo de valvulopatías.<sup>7</sup>

La eficacia y la tolerabilidad de la lorcaserina se basa en tres ensayos clínicos con distribución al azar frente a placebo de 52 semanas de duración (los estudios BLOSSOM, BLOOM y BLOOM-DM), en los que una dosis de 20 mg al día se

asoció con una pérdida moderada de peso del 2.9 al 3.6% respecto a placebo, con 47% de sujetos que superan una pérdida ponderal mayor al 5%. Los pacientes que pierden más del 5% a las 12 semanas de seguimiento obtienen mayores pérdidas de peso a las 52 semanas (-10.6 kg, lo que eleva al 85.5% a los pacientes que superan una pérdida ponderal mayor del 5% al finalizar el año).<sup>8</sup>

### Farmacocinética

La lorcaserina se absorbe en el tubo gastrointestinal con un pico de concentración en plasma a las 1.5 a 2 h luego de la ingesta oral. La biodisponibilidad total de lorcaserina luego de la administración no se ha determinado. Tiene una vida media plasmática de 11 h. La ingesta de comida tiene un efecto mínimo en la concentración máxima plasmática (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva de la concentración plasmática contra el tiempo. Se une de forma moderada a las proteínas plasmáticas y es extensamente metabolizada por el hígado por diversas vías enzimáticas para luego ser eliminada en la orina. El principal metabolito circulante es el sulfamato de lorcaserina, el principal metabolito urinario es la lorcaserina *N*-carbamoil glucurónida. Los principales metabolitos son farmacológicamente inactivos en los receptores de serotonina.<sup>5,9</sup>

### Dosis

La dosis recomendada de lorcaserina es de 10 mg dos veces al día con o sin alimentos. No es necesaria ninguna titulación para mejorar la tolerabilidad del paciente al medicamento y tampoco es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la edad, raza o sexo. Los pacientes que toman medicamentos concomitantes, así como los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática de moderada a grave tampoco requieren cambios en la dosis. Sin embargo, la lorcaserina no se ha evaluado en pacientes menores de 18



años, por lo que no se recomienda su administración en adolescentes o niños. La respuesta a la terapia continua con lorcaserina debe evaluarse luego de 12 semanas y el tratamiento con este medicamento debe suspenderse si el paciente no ha perdido 5% o más del peso basal a las 12 semanas de tratamiento.<sup>10</sup>

### Estudios de fase 3

La aprobación de la lorcaserina por la FDA se basó en tres ensayos clínicos de fase 3. Dos de estos tres artículos (BLOOM, BLOSSOM) incluyeron individuos con obesidad o sobrepeso sin diabetes, mientras que el tercero (BLOOM-DM) analizó la eficacia de lorcaserina en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus 2.<sup>11</sup> El objetivo principal del estudio BLOOM fue evaluar la seguridad y la eficacia de lorcaserina para la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso cuando se administra en conjunto con cambios en el estilo de vida.<sup>12</sup> El estudio BLOSSOM tuvo como finalidad evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis distintas de lorcaserina (al administrarse de manera conjunta con cambios en el estilo de vida).<sup>13</sup> El estudio BLOOM-DM tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad de lorcaserina para bajar de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>14</sup>

#### El estudio BLOOM

El primero de los estudios fase 3 en ser publicado fue el estudio BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*), que fue un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la lorcaserina como tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Se evaluaron 3182 pacientes de 98 centros de Estados Unidos con diagnóstico de sobrepeso y obesidad (la media del IMC fue de 36.2 kg/m<sup>2</sup>). A los pacientes seleccionados

se les dividió en dos grupos: a los primeros les prescribieron 10 mg de lorcaserina dos veces al día durante 52 semanas, a los segundos se les prescribió placebo en la misma frecuencia. Todos los pacientes recibieron asesoramiento dietético y se les prescribieron recomendaciones de ejercicio.<sup>12</sup>

Después de un año de tratamiento, los pacientes que recibían placebo continuaron con el mismo, mientras que los pacientes en tratamiento con lorcaserina se reasignaron al tratamiento con placebo o con lorcaserina. Además, se realizaron ecocardiografías para identificar a los pacientes que tuvieran valvulopatía.<sup>12</sup>

Al año, el 47.5% de los pacientes del grupo de lorcaserina y el 20.3% de los del grupo placebo perdieron 5% o más de peso corporal ( $p < 0.001$ ).<sup>12</sup> En los pacientes que recibieron lorcaserina durante el primer año y que perdieron 5% o más de su peso, la pérdida de peso se mantuvo en más pacientes que continuaron con lorcaserina en el segundo año que los que recibieron placebo (**Cuadro 1**). Además, la tasa de valvulopatías no se incrementó con la administración de lorcaserina.<sup>12</sup>

Los efectos adversos más frecuentes durante el primer año de tratamiento fueron cefalea (18%), infección de las vías respiratorias altas (14.8%),

**Cuadro 1.** Pacientes en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs placebo<sup>12</sup>

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 1538)	Placebo (n = 1499)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	731 (47.5%)	305 (20.3%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	348 (22.6%)	116 (7.7%)

nasofaringitis (13.4%), mareo (8.2%), náusea (7.5%), diarrea (6.8%), infección de las vías urinarias (6.7%) y estreñimiento (6.7%); sin embargo, las tasas de efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos (del 0.1 al 0.3%).<sup>12</sup>

*El estudio BLOSSOM*

El siguiente estudio de fase 3 en ser publicado fue el estudio BLOSSOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management*), que fue un estudio multicéntrico, con duración de un año, con distribución al azar, doble ciego, con grupo control con placebo, paralelo, que fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de lorcaserina (10 mg una vez al día y 10 mg dos veces al día). En éste se incluyeron 4008 pacientes de 97 centros de investigación de Estados Unidos. Además del asesoramiento en la dieta y el ejercicio, a los pacientes se les asignó al azar (en una proporción 2:1:2) 10 mg de lorcaserina dos veces al día, 10 mg de lorcaserina una vez al día o placebo. Se observó que una muestra significativa de pacientes tratados con lorcaserina una o dos veces al día perdieron por lo menos 5% de su peso basal (40.2 y 47.2%, respectivamente) en comparación con el placebo (25%).<sup>13</sup> Se alcanzaron pérdidas de más del 10% del peso basal en el 22.6% de los pacientes que recibieron lorcaserina dos veces al día y del 17.4% en los pacientes que recibieron el fármaco una vez al día, en comparación con el 9.7% de los pacientes que recibieron placebo.<sup>13</sup> **Cuadro 2**

La evaluación ecocardiográfica demostró que la valvulopatía ocurrió en la misma proporción en los pacientes con lorcaserina dos veces al día que en los pacientes con placebo (2% en ambos grupos). Mientras que en el grupo al que se le administró la lorcaserina una vez al día, solo se reportó 1.4%.<sup>13</sup>

*El estudio BLOOM-DM*

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido de diabetes mellitus 2 y es una característica presente en la mayoría estos pacientes. Perder peso puede ser más difícil en pacientes con diabetes mellitus 2, pero una reducción del 5% del peso corporal puede disminuir la resistencia a la insulina y mejorar el control de la glucosa.<sup>10</sup>

El estudio BLOOM-DM se realizó durante un año en 604 pacientes; fue un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego y con grupo control. Este estudio se diseñó para evaluar la efectividad de la lorcaserina en pacientes con diabetes mellitus 1 cuyas concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) eran del 7 al 10% y recibían tratamiento con metformina, sulfonilurea o ambos. Los sujetos del estudio se distribuyeron al azar para recibir 10 mg de lorcaserina dos veces al día, 10 mg de lorcaserina una vez al día o placebo, además del asesoramiento dietético y de ejercicio. La mayoría de los pacientes perdió 5% o más del peso corporal con lorcaserina dos veces al día o con lorcaserina una vez al día, en comparación con el placebo.<sup>14</sup> **Cuadro 3**

**Cuadro 2.** Pacientes en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs lorcaserina (una vez al día) vs placebo<sup>13</sup>

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 1561)	Lorcaserina 10 mg una vez al día (n = 771)	Placebo (n = 1541)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	737 (47.2%)	310 (40.2%)	385 (25%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	353 (22.6%)	134 (17.4%)	150 (9.7%)



**Cuadro 3.** Pacientes con diabetes mellitus en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs lorcaserina (una vez al día) vs placebo<sup>14</sup>

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 169)	Lorcaserina 10 mg una vez al día (n = 75)	Placebo (n = 157)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	75 (44.6%)	41 (54.7%)	28 (17.9%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	35 (20.8%)	17 (22.7%)	9 (5.8%)

La HbA1c disminuyó  $0.9 \pm 0.06$  con lorcaserina dos veces al día,  $1.0 \pm 0.09$  con lorcaserina una vez al día frente a  $0.4 \pm 0.06$  con placebo ( $p < 0.001$ , para cada uno). La reducción de glucosa en ayuno fue de  $27.4 \pm 2.5$  con lorcaserina dos veces al día, de  $28.4 \pm 3.8$  con lorcaserina una vez al día y de  $11.9 \pm 2.5$  con placebo.<sup>14</sup> La proporción de pacientes que alcanzaron las metas de concentraciones de HbA1c ( $\leq 7\%$ ) fue del 50.4% con lorcaserina dos veces al día y del 52.2% con lorcaserina una vez al día, en comparación con 26.3% de los pacientes que tomaron placebo ( $p < 0.001$ ).<sup>14</sup> No hubo episodios severos de hipoglucemia en ningún grupo; sin embargo, la hipoglucemia sintomática fue más común en pacientes que recibieron lorcaserina en comparación con los pacientes que recibían placebo (7.4 y 6.3%, respectivamente).<sup>14</sup>

### Eficacia y tolerabilidad

En los pacientes con y sin diabetes mellitus 2, la cefalea fue el efecto adverso más frecuente asociado con lorcaserina. En el grupo de pacientes sin diabetes mellitus, los efectos adversos más frecuentes con lorcaserina fueron infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo y náusea. En los pacientes con diabetes mellitus, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de espalda, nasofaringitis, náusea, infecciones de las vías urinarias y tos. Estos eventos tendían a ser de intensidad leve a moderada, solían remitir después de un periodo de tratamiento continuo y rara vez requirieron suspender el fármaco.<sup>15,16</sup>

Una revisión cuidadosa de los datos clínicos de los estudios de fase 3 indica que la lorcaserina tiene una pequeña cantidad de efectos adversos en relación con la sensibilidad (principalmente parestesia e hipoestesia) y la cognición (alteraciones en la memoria y la atención, así como amnesia). En más de 3400 pacientes que recibieron lorcaserina dos veces al día, la euforia se reportó en solo seis pacientes y ésta fue transitoria, además de que ocurrió en el primer día. No hay reportes de alucinaciones en pacientes tratados con lorcaserina.<sup>16</sup>

La carcinogénesis potencial se evaluó en ratones CD-1 y Sprague-Dawley durante dos años. Los ratones mostraron que no hay riesgo adicional de padecer tumores con lorcaserina.<sup>17</sup> Además, la lorcaserina no se asoció con elevaciones clínicamente relevantes en las concentraciones de prolactina, síndrome serotoninérgico o priapismo.<sup>16</sup>

### Seguridad cardiovascular

Weissman y colaboradores analizaron los datos de los tres estudios de fase 3 (con un total de 5249 pacientes), se concluyó que la tasa de valvulopatía evaluada con ecografía fue similar en el grupo de pacientes que tomaba lorcaserina que en el grupo de pacientes con placebo.<sup>18</sup>

Otros fármacos serotoninérgicos (como sibutramina y fenfluramina), que tienen afinidad por los receptores 5HT2A o 5HT2B, se han retirado del

mercado debido a sus efectos adversos cardiovasculares.<sup>19</sup> Por ello, el estudio CAMELLIA-TIMI 61 se realizó para evaluar la seguridad cardiovascular y la eficacia de lorcaserina.<sup>20</sup>

El estudio se realizó en ocho países, fue doble ciego y tuvo distribución al azar con grupo control que recibió placebo. Los criterios de inclusión incluían que los pacientes tuvieran sobrepeso u obesidad, ya sea con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Para que pudieran considerarse con enfermedad aterosclerótica, los pacientes debían tener al menos 40 años de edad y contar con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Para que los pacientes pudieran calificar con múltiples factores de riesgo, éstos debían tener al menos 50 años de edad en hombres o 55 años en mujeres, tener diagnóstico de diabetes y al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, hipertensión, tasa de filtración glomerular de 30 a 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>, proteína C reactiva mayor a 3 mg/L, microalbuminuria o macroalbuminuria.<sup>20</sup>

A los 1200 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les asignó de manera aleatoria lorcaserina (10 mg dos veces al día) o placebo (600 pacientes en cada grupo). Al año, el 38.7% de los pacientes perdió 5% o más de peso en el grupo de pacientes con lorcaserina contra 17.4% en el grupo placebo (OR 3.01, IC95% 2.74-3.30,  $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> Durante el seguimiento (una media de 3.3 años), la tasa de los resultados de seguridad (compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o evento cerebrovascular) fue del 2.0 y 2.1% por año en cada grupo, respectivamente.<sup>21</sup> Los autores del estudio reportaron que la seguridad cardiovascular de la lorcaserina mostró no inferioridad contra el placebo. Uno de los hallazgos clave de este estudio fue que éste sugiere que los pacientes pueden

mantenerse con el tratamiento de lorcaserina por al menos tres años sin incrementar la incidencia de problemas cardiovasculares.<sup>19</sup>

Además, se observó que se redujo el riesgo de incidencia de diabetes en el 19% de los pacientes con prediabetes (HR 0.81, IC95% 0.66-0.99;  $p = 0.038$ ) y el 23% en pacientes sin diabetes ( $p = 0.012$ ). En los pacientes con diabetes, la lorcaserina dio como resultado la reducción del 0.33% en la HbA1c en comparación con el placebo al año de evaluación. Aunque en pacientes con diagnóstico inicial de diabetes mellitus los eventos de hipoglucemia fueron poco frecuentes, también fueron más comunes en el grupo de pacientes con lorcaserina.<sup>21</sup> En un metanálisis, aunque reconocen que se necesitan estudios adicionales, los autores sugieren que en una población de pacientes con un IMC mayor o igual a 27 y en quienes no se han alcanzado las metas de control glucémico con un solo fármaco, la lorcaserina podría añadirse como una alternativa a un medicamento hipoglucémico.<sup>22</sup> En otro estudio se señala que la lorcaserina no es útil solo para la disminución de peso, sino también para modificar los parámetros glucémicos y ayudar a prevenir la progresión de prediabetes a diabetes mellitus 2 y restaurar la normoglucemia en pacientes con prediabetes.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

La lorcaserina es uno de los medicamentos recientemente aprobados para el tratamiento de la obesidad en Estados Unidos y en México. Se recomienda prescribirla a dosis de 10 mg dos veces al día con o sin alimentos. La presentación oral de este medicamento hace que sea un fármaco fácil de administrar. Además, es bien tolerado y con efectos adversos de intensidad leve a moderada. A diferencia de otros fármacos contra la obesidad, la lorcaserina tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo y ha mostrado seguridad cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado



que tiene efectos benéficos (en relación con mejorar las concentraciones de HbA1c) en los pacientes con diabetes mellitus, por lo que es un fármaco seguro para prescribirse en este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras [internet]. Ginebra: OMS: 16 de febrero de 2018 [recuperado el 06 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados.
3. Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khuori L, Cuencia-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018;56(4):395-409.
4. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am* 2018 Jan; 102 (1): 49-63. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
5. Shukla AP, Kumar RB, Aronne LJ. Lorcaserin Hcl for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (16): 2531-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1096345.
6. Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. *J Clin Invest* 2013; 123 (12): 4986-91. doi: 10.1172/JCI70678.
7. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387(10031):1947-56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3.
8. Rubio MA. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (10): 501-504. doi: 10.1016/j.endonu.2014.11.002.
9. Zofingen, Switzerland: Arena Pharmaceuticals, Inc. Ficha técnica o resumen de las características del producto. BEL-VIQ (lorcaserin hydrochloride), tabletas; 2012. Reference ID: 3669820.
10. Hess R, Cross LB. The safety and efficacy of lorcaserin in the management of obesity. *Postgrad Med* 2013; 125 (6): 62-72. doi: 10.3810/pgm.2013.11.2713.
11. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J. A Comparison of new pharmacological agents for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 2016; 50 (5): 376-88. doi: 10.1177/1060028016634351.
12. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 245-56. doi: 10.1056/NEJMoa0909809.
13. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman N, Smith S, Shanahan W, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3067-77. doi: 10.1210/jc.2011-1256.
14. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler M, Zhang J, Anderson C, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (7): 1426-36. doi: 10.1038/oby.2012.66.
15. Aronne L, Shanahan W, Fain R, Soliman W, Smith S, et al. Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials. *Postgrad Med* 2014; 126 (6): 7-18. doi: 10.3810/pgm.2014.10.2817.
16. Greenway FL, Shanahan W, Fain R, Ma T, Rubino D. Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials. *Clin Obes* 2016; 6 (5): 285-95. doi: 10.1111/cob.12159.
17. Miller LE. Lorcaserin for weight loss: insights into US Food and Drug Administration approval. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113 (1): 25-30. doi: 10.1016/j.jand.2012.08.028.
18. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (4): 560-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000128.
19. Roberts CA, Halford JCG. How does lorcaserin facilitate weight loss and who will benefit? *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (12): 692-693. doi: 10.1038/s41574-018-0109-y.
20. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Kuder J, Fanola C, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018; 379 (12): 1107-1117. doi: 10.1056/NEJMoa1808721.
21. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire D, Keech A, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392 (10161): 2269-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32328-6.
22. Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wang ZW. Network meta-analysis of lorcaserin and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clin Obes* 2017; 7 (6): 337-346. doi: 10.1111/cob.12213.
23. Nesto R, Fain R, Li Y, Shanahan W. Evaluation of lorcaserin on progression of prediabetes to type 2 diabetes and reversion to euglycemia. *Postgrad Med* 2016; 128 (4): 364-70. doi: 10.1080/00325481.2016.1178590.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4780>

## El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes

### The renin-angiotensin system and its relationship to cardiovascular damage during diabetes.

Adriana Pedreañez,<sup>1</sup> Jesús Mosquera,<sup>2</sup> Nelson Muñoz,<sup>3</sup> Diego Tene<sup>4</sup>

#### Resumen

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes diabéticos, en los que se han descrito cambios en la estructura y función del miocardio. Se han propuesto numerosos mecanismos moleculares que podrían contribuir al daño cardíaco. En este sentido, la angiotensina II (Ang II), un péptido proinflamatorio que constituye el principal efector del sistema renina-angiotensina (SRA) ha tomado un papel relevante. Clásicamente el sistema renina-angiotensina se ha definido como un sistema complejo de enzimas, receptores y péptidos que ayudan a controlar la presión sanguínea y la homeostasia de los fluidos. Sin embargo, en los últimos años este concepto ha experimentado cambios sustanciales. Aunque este sistema se conoce desde hace décadas, los descubrimientos recientes en biología celular y molecular, así como en la fisiología cardiovascular, han introducido mayor conocimiento de su función y su relación con la cardiomiopatía diabética. Por tal motivo, el propósito de esta revisión es analizar el papel de la Ang II en las diferentes vías bioquímicas que podrían implicar la aparición de daño cardiovascular durante la diabetes.

**PALABRAS CLAVE:** Angiotensina II; enfermedad cardiovascular; diabetes.

#### Abstract

Cardiovascular complications are the main cause of mortality and morbidity in diabetic patients, in whom changes in the structure and function of the myocardium have been described. Numerous molecular mechanisms to explain cardiac alterations in diabetes have been proposed. In this regard, angiotensin II (Ang II), a pro-inflammatory peptide that constitutes the main effector of the renin-angiotensin system (RAS) has taken a preponderant role. Classically the RAS has been defined as a complex system of enzymes, receptors and peptides that controls blood pressure and fluid homeostasis. However, in recent years, this concept has undergone substantial changes. Although this system has been known for decades, recent discoveries in cellular and molecular biology, as well as in cardiovascular physiology, have introduced greater knowledge about its function and its relationship to the development of diabetic cardiomyopathy. Therefore, the aim of this review is to analyze the role of Ang II in the different biochemical pathways that may be involved in the development of cardiovascular damage during diabetes.

**KEYWORDS:** Angiotensin II; Cardiovascular disease; Diabetes.

<sup>1</sup> Doctora en Inmunología, docente titular, cátedra de inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias Médicas, Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup> MgS. Docente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

<sup>4</sup> MgS. Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital General IESS, Riobamba, Ecuador.

**Recibido:** 2 de septiembre 2020

**Aceptado:** 28 de febrero 2021

#### Correspondencia

Adriana Pedreañez  
apedreanez@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Pedreañez A, Mosquera J, Muñoz N, Tene D. El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes. Med Int Méx 2022; 38 (1): 130-140.



## ANTECEDENTES

Clásicamente el sistema renina-angiotensina se ha definido como un sistema endocrino implicado en la regulación de la presión arterial, la concentración de sodio y el equilibrio de los fluidos extracelulares. Sin embargo, en la actualidad se sabe que el sistema renina-angiotensina se expresa localmente en varios tejidos y ejerce múltiples efectos paracrinos y autocrinos implicados en la fisiología y en la homeostasia de los tejidos.<sup>1</sup> De hecho, el sistema renina-angiotensina juega un papel clave en la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la apoptosis, así como en la remodelación de la matriz extracelular.<sup>2</sup>

El sistema renina-angiotensina se ha estudiado ampliamente y está presente en la mayoría de los vertebrados. Comenzando con el descubrimiento de la renina hace más de un siglo, el sistema renina-angiotensina se ha convertido en un extenso sistema de péptidos bioactivos que resultan de la acción de varias enzimas sobre un solo precursor, el angiotensinógeno. Estos péptidos tienen receptores específicos que producen respuestas celulares únicas en múltiples tejidos.<sup>2</sup>

Se ha descrito ampliamente que las alteraciones en el sistema renina-angiotensina están implicadas en múltiples enfermedades, como la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la diabetes tipo 1 y 2 y la fibrosis renal.<sup>2</sup> Por otro lado, se ha demostrado que los agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y los bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II mejoran el pronóstico de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.<sup>3,4</sup>

Los pacientes con diabetes están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que es su principal causa de morbilidad y mortalidad. Estos pacien-

tes tienen riesgo de eventos cardiovasculares 2 a 3 veces mayor en comparación con sus contrapartes no diabéticas y la mortalidad asociada con eventos cardiovasculares es de alrededor del 80% en estos individuos.<sup>5</sup>

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de la Ang II en las diferentes vías moleculares que podrían llevar a la enfermedad cardiovascular durante la diabetes.

## VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA ACTUALIDAD

El sistema renina-angiotensina es un sistema de hormonas, varias enzimas y péptidos inactivos y activos, que en conjunto juegan un papel importante en la regulación de la presión arterial y en la homeostasia de fluidos y electrolitos a través de efectos coordinados en el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones.<sup>1,2,3</sup>

La angiotensina II (Ang II) es la hormona efectora primaria de este sistema que puede actuar ya sea como una hormona sistémica o como un factor producido localmente en los tejidos. En el riñón, las células del aparato yuxtaglomerular sintetizan una aspartil proteasa denominada renina, una enzima muy específica que actúa sobre el angiotensinógeno sintetizado en el hígado, catalizando así el primer paso en una cascada bioquímica de procesos enzimáticos. Al actuar sobre el angiotensinógeno, la renina da origen al decapeptido angiotensina I (Ang I) que posteriormente es convertido en el octapeptido Ang II mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).<sup>1,6</sup>

La ECA es una glicoproteína con una masa molecular de 18 kDa y dos sitios carboxi-terminales activos, que también puede metabolizar a la bradicinina (BK), un vasodilatador activo y una sustancia natriurética, a un metabolito inactivo.<sup>6</sup>

La Ang II ejerce sus acciones fisiológicas principalmente a través de dos receptores distintos: los receptores de angiotensina II tipo 1 ( $AT_1$ ) y tipo 2 ( $AT_2$ ). Aunque la Ang II se une con afinidad similar en ambos receptores, la mayor parte de las funciones de la Ang II están mediadas por la unión al receptor  $AT_1$ .<sup>7</sup> La unión de la Ang II al receptor  $AT_1$  activa una serie de cascadas de señalización que conducen a la remodelación de los tejidos, a la vasoconstricción aguda y la reabsorción de agua y sal. Mientras que la unión al receptor  $AT_2$  se cree que tiene efectos contrarios, ya que se ha informado que inhibe y antagoniza las funciones mediadas por el receptor  $AT_1$ , a través de respuestas compensatorias, en particular mediante la liberación de óxido nítrico y las propiedades antiproliferativas.<sup>8</sup>

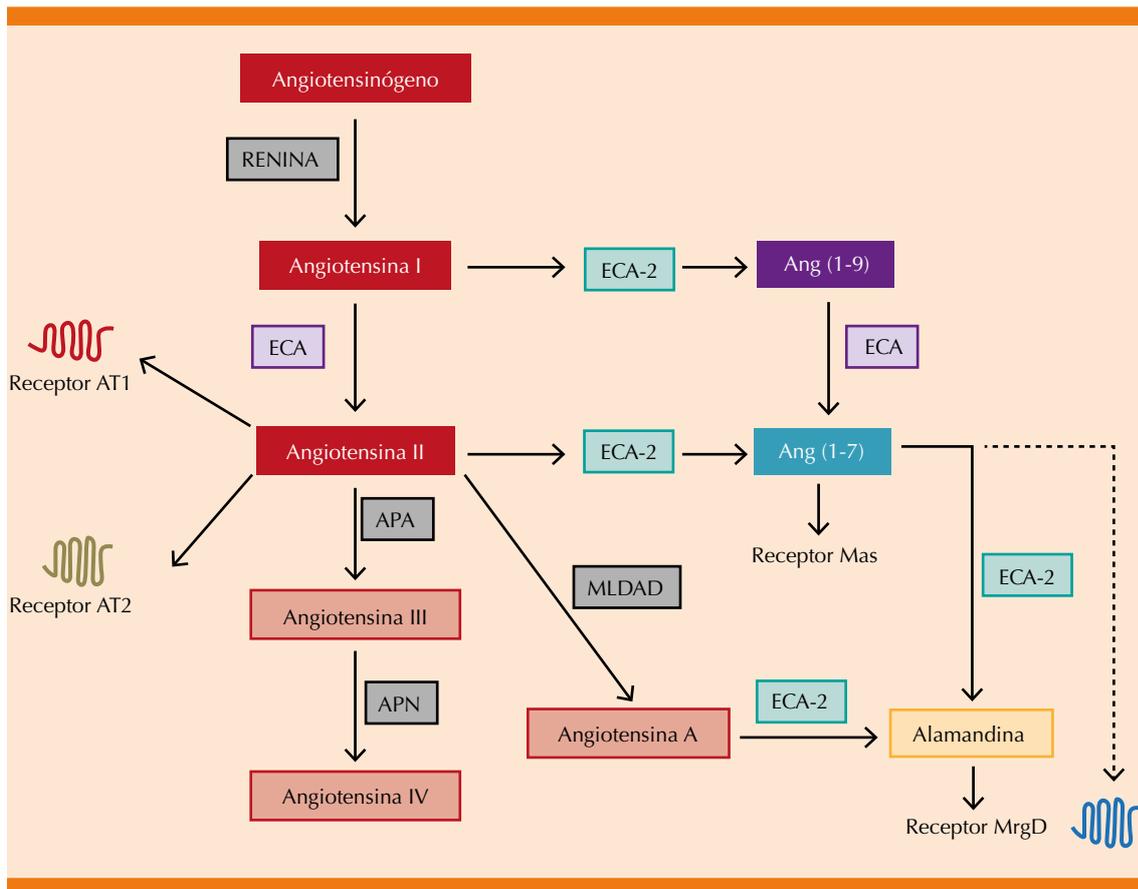
En el año 2000 se informó por primera vez sobre la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), a partir de entonces, se han descrito vías compensatorias del sistema renina-angiotensina.<sup>9</sup> La ECA-2 escinde a la Ang I para generar Ang 1-9, que luego se convierte en el péptido vasodilatador Ang 1-7 por la acción de la ECA u otras peptidasas. Con mayor eficiencia, ECA-2 también metaboliza directamente a la Ang II para formar Ang 1-7. Este heptapéptido tiene propiedades opuestas a las de la Ang II, promoviendo la vasodilatación y ejerciendo efectos antiproliferativos y antihipertróficos al actuar a través del receptor Mas (MasR).<sup>10</sup> Algunos informes también han descrito la unión de la Ang 1-7 a receptores  $AT_2$ .<sup>10</sup> Además de los componentes anteriores del sistema renina-angiotensina, la Ang II se metaboliza adicionalmente a Ang III por acción de la aminopeptidasa A, para luego convertirse en Ang IV por la acción de la aminopeptidasa N.<sup>11</sup> La Ang II también puede convertirse en angiotensina A (Ang A) por la enzima aspartato descarboxilasa derivada de leucocitos mononucleares, lo que lleva a la formación de alamandina, que se ha demostrado se une al receptor D relacionado con Mas y aco-

plado a proteína G.<sup>11</sup> La Ang A y la alamandina tienen efectos antagónicos. La primera induce vasoconstricción y proliferación celular, mientras que la segunda desencadena efectos opuestos. La alamandina puede generarse a partir de la Ang A “perjudicial” y a partir de la Ang 1-7 “protectora”, lo que constituye un eje adicional que modula la regulación de la presión arterial periférica y central y la remodelación cardiovascular en la compleja estructura del sistema renina-angiotensina.<sup>12</sup> **Figura 1**

## EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL TEJIDO CARDIACO

En los últimos años se ha publicado una abundante cantidad de trabajos de investigación que demuestran la existencia de múltiples vías enzimáticas para la generación de diferentes péptidos de angiotensina que ejercen sus efectos de una manera específica de acuerdo con el tejido.<sup>13</sup> El concepto de sistema renina-angiotensina local fue inicialmente cuestionado por el hecho de que la renina se consideraba la enzima específica limitante del sistema renina-angiotensina, un elemento clave en la escisión del angiotensinógeno en Ang-I. Sin embargo, en 1971 Ganten y colaboradores<sup>14</sup> describieron una enzima similar a la renina, presente en el tejido cerebral de perros, que era independiente de la renina renal y plasmática. Este hallazgo marcó el inicio de la demostración de la existencia de un sistema renina-angiotensina tisular. Desde entonces, las vías locales de la angiotensina y su importancia fisiológica se han descrito en diferentes tejidos, incluidos el corazón, los vasos sanguíneos, el riñón, el cerebro, el tejido adiposo, la glándula suprarrenal, el páncreas, el hígado, el sistema reproductivo, el tejido linfático, la placenta y el ojo.<sup>13</sup>

Todos los componentes principales del sistema renina-angiotensina clásico, es decir, renina, angiotensinógeno, ECA, receptores  $AT_1$  y  $AT_2$ , se



**Figura 1.** Descripción general del sistema renina-angiotensina:

ECA: enzima convertidora de angiotensina; APA: aminopeptidasa A; APN: aminopeptidasa N; ECA-2: enzima convertidora de angiotensina 2; Ang (1-9): angiotensina 1-9; Ang (1-7): angiotensina 1-7; MLDAD: aspartato descarboxilasa derivada de leucocitos mononucleares; MrgD: receptor D relacionado con Mas acoplado a proteína G.

expresan en el corazón, aunque falta consenso sobre la fuente de renina. Sin embargo, se sabe que independientemente de este hecho, la mayor parte de la Ang II cardiaca es sintetizada *in situ*.<sup>15</sup>

La diferencia entre las concentraciones de Ang II circulante y la cardiaca es particularmente prominente en la diabetes. La hiperglucemia aumenta la Ang II tisular incluso en el corazón, lo que induce estrés oxidativo, daño endotelial, vasoconstricción, trombosis, inflamación y remodelación vascular.<sup>16</sup>

Varios estudios han demostrado la captación y activación de la prorenina por los cardiomiocitos, con un aumento resultante en las concentraciones intracelulares de Ang II, lo que sugiere que la síntesis de Ang II intracelular podría ocurrir después del secuestro de prorenina y angiotensinógeno por estas células.<sup>17</sup> Por otra parte, Singh y colaboradores<sup>18</sup> demostraron la síntesis de Ang II en miocitos ventriculares de ratas neonatales, utilizando inhibidores enzimáticos específicos, concluyeron que en la síntesis de Ang II estaban implicadas la renina y la ECA;

mientras que la generación de Ang II inducida por alta concentración de glucosa involucró la renina y la quimasa.

Los fibroblastos constituyen el segundo tipo de células principales en el corazón y tienen un papel importante en la remodelación cardíaca en diversas enfermedades. Se ha descrito que los fibroblastos contienen un sistema renina-angiotensina completo y responden a la estimulación produciendo Ang II que induce la producción de matriz extracelular.<sup>19</sup> La estrecha proximidad y la interacción de los miocitos cardíacos y los fibroblastos hacen que los fibroblastos cardíacos sean de importancia crítica cuando se consideran los efectos paracrinos o autocrinos de la Ang II en el corazón. En experimentos previos se demostró que los fibroblastos cardíacos estimulados con altas dosis de glucosa o con isoproterenol producían Ang II de manera intra y extracelular dependiente de la acción de renina y de ECA pero no de quimasas.<sup>20</sup> En este contexto, se ha descrito que además de la renina, otras enzimas, como la catepsina D (CTSD), la catepsina G (CTSG) y la tonina, tienen la capacidad de degradar el angiotensinógeno y generar Ang I,<sup>21</sup> que constituyen vías adicionales para la generación de Ang II que escaparían a los mecanismos de bloqueo conocidos.

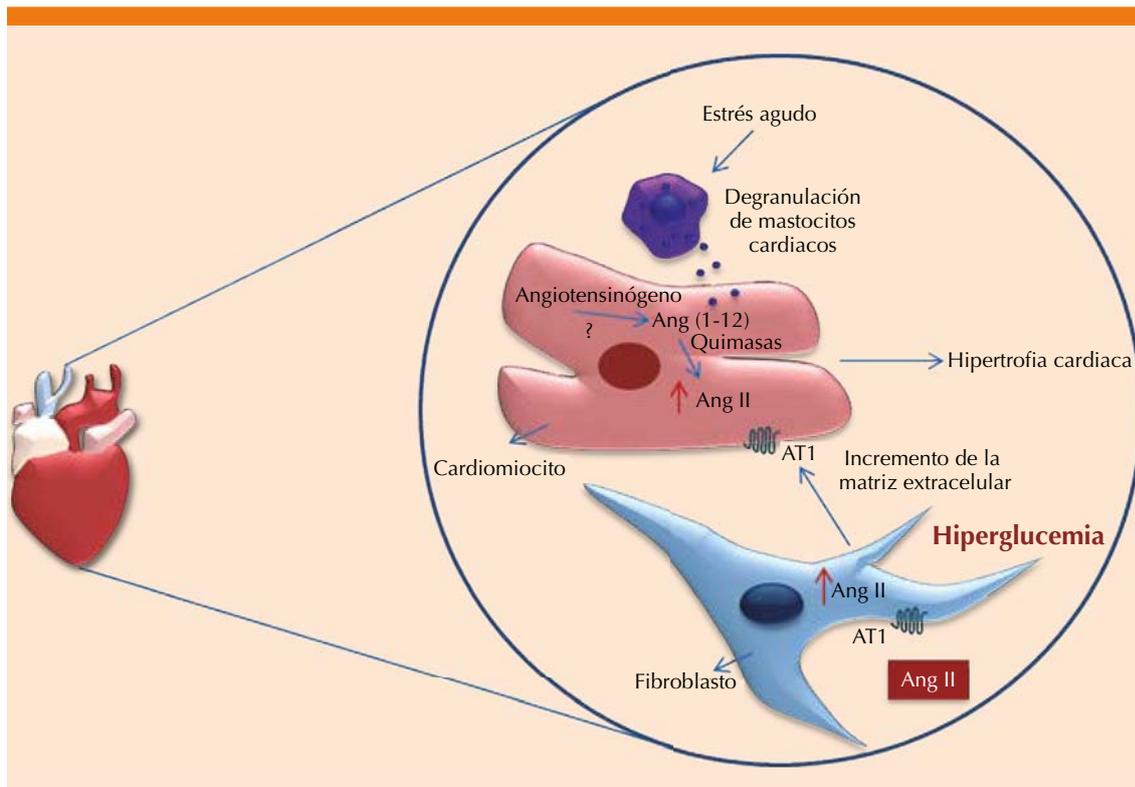
Uno de los aportes más importantes en la comprensión del sistema renina-angiotensina local es el descubrimiento del péptido angiotensina (1-12), que puede servir como precursor alternativo para la producción de Ang II. La Ang 1-12 se describió en 2006 e induce la constricción aórtica *ex vivo* y eleva la presión arterial en ratas.<sup>22</sup> Este sustrato en presencia de la proteasa de mastocitos (quimasa) se convierte directamente en Ang II en humanos.<sup>23</sup> Los mastocitos normalmente existen en forma intacta dentro del miocardio y pueden activarse liberando enzimas, como la quimasa, en respuesta al estrés agudo, por ejemplo isquemia-reperfusión y estrés oxidativo.<sup>24</sup>

Estas vías alternativas pueden explicar, en parte, la función dual del sistema renina-angiotensina, no solo como un sistema hormonal circulante, sino también como un sistema regulador específico de tejido que cumple funciones autocrinas, paracrinas e incluso intracrinas.

La observación más significativa con respecto al sistema renina-angiotensina cardíaco es la síntesis intracelular inducida por glucosa y la retención completa de la Ang II en los cardiomiocitos. Estas observaciones son importantes no solo para comprender el sistema renina-angiotensina en la diabetes, sino también para el tratamiento clínico de la miocardiopatía diabética.<sup>18,20</sup> La etapa clave en los mecanismos efectores del sistema renina-angiotensina es la unión de Ang II a los receptores AT<sub>1</sub>. Esto inicia una cascada de transducción de señales que resulta en la síntesis de colágeno por los fibroblastos cardíacos, lo que causa fibrosis e hipertrofia de miocitos, que son la base de la aparición de la hipertrofia cardíaca.<sup>25</sup> **Figura 2**

## ANGIOTENSINA II Y DAÑO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en la diabetes tipo 1 y 2.<sup>26</sup> Más allá del aumento inherente de la mortalidad en los sujetos diabéticos, cuando la diabetes se combina con manifestaciones de enfermedad cardiovascular, es decir trastornos del corazón y los vasos sanguíneos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, la tasa de mortalidad casi se duplica, lo que lleva a una reducción estimada de la esperanza de vida en aproximadamente 12 años.<sup>26</sup> Existen múltiples evidencias que apoyan el hecho ampliamente aceptado de que la activación del sistema renina-angiotensina representa un mecanismo que vincula la diabetes y las complicaciones cardiovasculares.<sup>27</sup>



**Figura 2.** Esquema representativo que sugiere la comunicación paracrina que ocurre entre los fibroblastos y los miocitos cardiacos, así como también la producción de Ang II dependiente de quimasas y el efecto de la hiperglucemia en la producción de Ang II en estas células.

Además de la activación sistémica del sistema renina-angiotensina, la inducción de esta vía también ocurre localmente en el corazón durante la diabetes<sup>28</sup> y se ha demostrado que los inhibidores de la ECA reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular establecida.<sup>29</sup> La activación del sistema renina-angiotensina en la diabetes también puede contribuir a la inflamación, la fibrosis cardíaca y el estrés oxidativo, lo que favorece la remodelación cardíaca, que podría revertirse o prevenirse mediante su bloqueo.<sup>30</sup>

Una característica destacada del miocardio diabético es la hipertrofia cardíaca (aumento

de la masa ventricular y del grosor de la pared) que se acompaña de daño de la función sistólica y diastólica.<sup>31</sup> En este sentido, varios estudios han demostrado aumento de tejido conectivo en corazones de ratones con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ), que puede atenuarse mediante el tratamiento con antagonistas de la aldosterona.<sup>32</sup> Además de esto, se ha demostrado aumento en la densidad y síntesis del receptor de la Ang II cardíaca, aumento de la producción de anión superóxido y de la apoptosis, que pueden inhibirse, al menos parcialmente, mediante el tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina o inhibidores de la ECA.<sup>33</sup> Por ello, este tipo de fármacos siguen siendo la terapia de primera línea para la prevención de

la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes.

La hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina juegan un papel importante en el inicio de las complicaciones vasculares de la diabetes e implican una serie de mecanismos que incluyen mayor formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y la activación del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE), con la consecuente inducción de estrés oxidativo e inflamación.<sup>31</sup>

Los AGEs son un grupo heterogéneo de compuestos formados por la glicación no enzimática y la glicoxidación de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos con azúcares reductores.<sup>34</sup> Estos compuestos interactúan con dos tipos principales de receptores: receptores captadores, que eliminan y degradan los AGEs, y los receptores para los AGEs (RAGE, del inglés *receptor for advanced glycation end products*), estos últimos desencadenan respuestas de señalización celular específicas después de la unión de los AGEs. RAGE es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y se une a muchos ligandos además de los AGEs. RAGE puede unirse también a la proteína B1 del grupo de alta movilidad, a las proteínas de unión al calcio S100 (incluida la calgranulina), a la proteína  $\beta$ -amiloide y a la anfotericina.<sup>34</sup> El eje AGE-RAGE envía señales bioquímicas a través del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, utilizando vías como la de la proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK; ERK1/2, p38MAPK) y la NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)(Nox) que inducen la expresión de la molécula de adhesión 1, la E-selectina, el factor de crecimiento endotelial vascular y varias citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ).<sup>35</sup>

Existen evidencias de la participación de RAGE en la hipertrofia ventricular inducida por la Ang II. Se ha descrito, que la inhibición de las señali-

zaciones de sistema renina-angiotensina y RAGE inhibe casi por completo la aparición de aterosclerosis asociada con la diabetes experimental.<sup>36</sup>

Recientemente nuestro laboratorio reportó incremento en la expresión miocárdica de RAGE y ED1 (monocitos/macrófagos) en biopsias de corazón e incremento en la concentración plasmática de endotelina 1 en ratas Sprague Dawley, utilizando un modelo de diabetes experimental inducida con estreptozotocina. Estos parámetros disminuyeron después del tratamiento con enalapril y losartán, lo que sugiere una posible participación de la Ang II como mediadora del proceso inflamatorio a través de la activación de RAGE y de la producción de endotelina 1.<sup>37</sup>

Las evidencias sugieren que la diabetes se acompaña de un estado proinflamatorio, ya que se ha descrito incremento de los factores que regulan o biomarcan las respuestas inflamatorias, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), los receptores tipo toll (TLR), el estrés oxidativo, el aumento de la expresión del NF- $\kappa$ B, el aumento de los AGEs y el aumento de su principal receptor en la superficie celular (RAGE).<sup>38</sup>

Se ha sugerido que el desencadenante inicial por el que las concentraciones altas de glucosa alteran la función vascular es el desequilibrio entre la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (EROs), lo que se traduce en estrés oxidativo que conduce a disfunción endotelial.<sup>39</sup> El estrés oxidativo se define como un estado de desequilibrio en el que la producción de EROs, incluido el anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radicales hidroxilos (OH), excede las defensas antioxidantes.<sup>39</sup> Hay varios sistemas enzimáticos que contribuyen a la formación de EROs, incluida la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa y la fuga de electrones mitocondriales de la cadena de transporte de electrones. Las EROs se generan normalmente como un subproducto



natural del metabolismo del oxígeno y juegan un papel importante en la señalizacion celular. Sin embargo, las concentraciones de EROs pueden incrementarse dramáticamente en condiciones de estrés oxidativo, como insuficiencia cardiaca, isquemia-reperfusion y envejecimiento.<sup>40</sup> La NADPH oxidasa es un complejo enzimático multiproteico de cinco subunidades distribuidas en el citoplasma, las membranas citoplasmáticas y las vesículas fagocíticas. El complejo NADPH oxidasa se encuentra ampliamente distribuido en las células inmunitarias, así como en las células endoteliales, las células de músculo liso vascular y los miocitos cardiacos.<sup>40</sup> Las EROs generadas por NADPH oxidasa fueron inicialmente reconocidas como una fuente principal de EROs de la vasculatura y más tarde también de las EROs cardiacas.<sup>40</sup> Estudios previos han demostrado que la Ang II puede duplicar la producción de las EROs vasculares *in vivo* de una manera dependiente de NADPH.<sup>41</sup> Aunque los mecanismos moleculares detallados para la señalizacion de la Ang II a través de la NADPH oxidasa todavía est n en investigación, se ha formulado la hipótesis de una serie de posibles mediadores para la activación de la NADPH oxidasa. La Ang II puede activar la vía de la fosforilación de PLA2, PLD y PKC mediante la unión a receptores AT<sub>1</sub> y posteriormente activar una subunidad de oxidasa citosólica, la p47<sup>phox</sup>, que puede migrar a la membrana plasmática para participar en el proceso de oxidación.<sup>42</sup>

La Ang II es un péptido con propiedades proinflamatorias, capaz de inducir la síntesis de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, lo que conduce a lesiones en diferentes  rganos. Estos efectos proinflamatorios son generados mediante la unión a receptores AT<sub>1</sub>, lo que trae como consecuencia la activación del NF- B, ya sea de manera directa o de manera indirecta mediante la estimulación de otras vías, como la generación de EROs. Este factor de transcripción se describió en el decenio de 1980 y es uno de

los factores de transcripción más importantes que juega un papel crítico en la regulación de la inmunidad innata, las respuestas inflamatorias, el crecimiento celular y la apoptosis.<sup>43</sup>

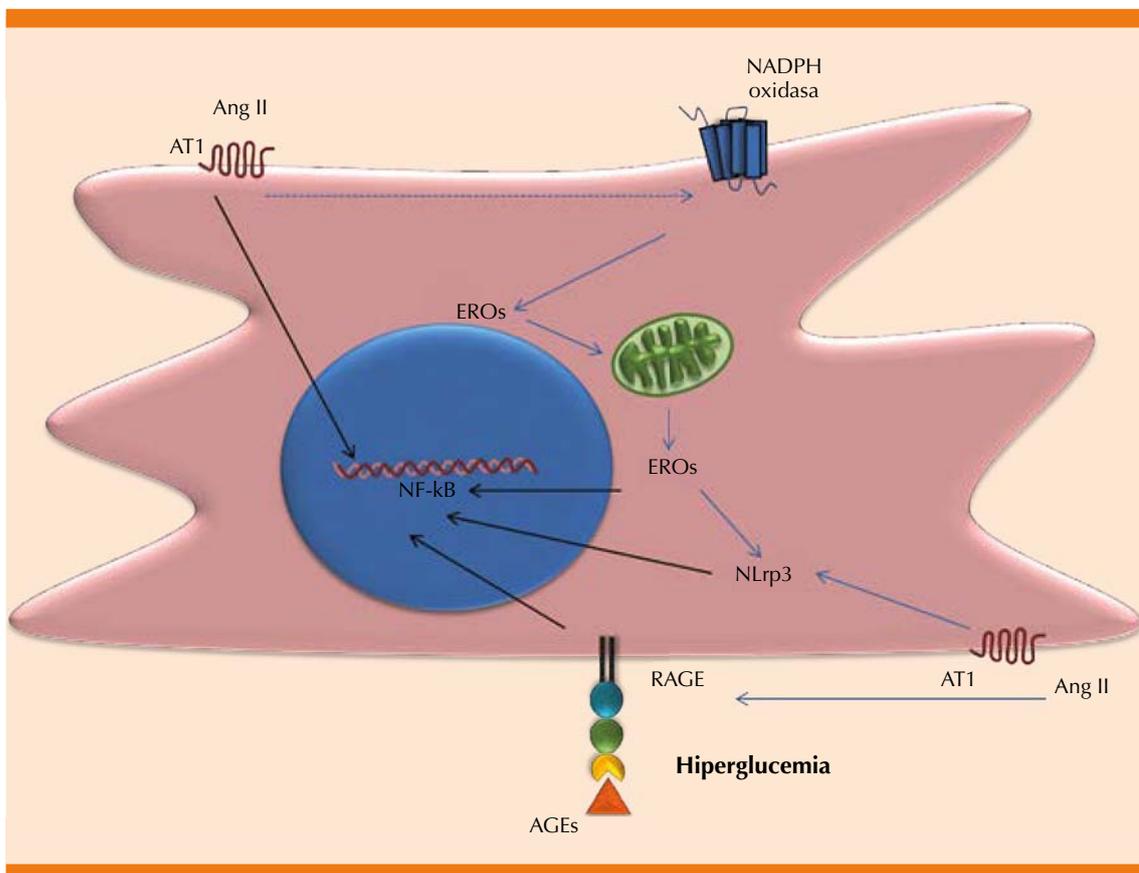
NF- B se expresa ampliamente en diferentes tejidos de mamíferos, incluidos los humanos, y puede activarse mediante una variedad de estímulos. Las familias de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF)  , IL-1 e IL-6, el lipopolisacárido microbiano y las EROs, son los factores más comúnmente descritos que inducen la activación de NF- B.<sup>43</sup> También se ha demostrado la capacidad de la Ang II para activar el NF- B, lo que sugiere su papel como mediador intracelular. Se sabe que la Ang II induce daño en órganos diana en enfermedades cardiovasculares, hipertensivas y renales mediante la activación de una serie de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento.<sup>44</sup>

Los efectos proliferativos y promotores del crecimiento de Ang II pueden estar mediados, en parte, por la activación de la señalizacion del NF- B. Por el contrario, los efectos clínicos beneficiosos de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor AT<sub>1</sub> también pueden deberse, en parte, a sus efectos en la inhibición de la señalizacion del NF- B.<sup>45</sup> La actividad proinflamatoria de la Ang II también se ha relacionado con la activación del inflammasoma NLRp3. Los inflammasomas son complejos citosólicos de alto peso molecular que median en la activación de las caspasas e inducen inflamación.<sup>46</sup> El inflammasoma NLRp3 se activa formando un complejo de NLRp3 constituido por una porción sensora que posteriormente se oligomeriza para luego reclutar a una proteína asociada con la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC), que procesa la pro-caspasa 1 a caspasa 1 activa. La caspasa 1 activada facilita la conversión de pro-interleucina IL-1  en su forma madura IL-1  y, por tanto, desencadena una respuesta inflamatoria.<sup>47</sup>

En este contexto, recientemente se demostró, utilizando un modelo de hipertensión inducida por infusión de Ang II murina, que el tratamiento con EMD638683 (un inhibidor selectivo de la activación del inflamasoma NLRp3) logró inhibir la fibrosis cardiaca, con una reducción significativa de la inflamación.<sup>48</sup> Además, se ha demostrado que el receptor RAGE induce hipertrofia cardiaca a través de la activación de la vía de señalización PKCs-ERK1/2 y NF-κB- NLRp3-IL1β, lo que sugiere que el eje RAGE-NLRp3 puede ser un mediador importante de hipertrofia de cardiomiocitos inducida por Ang II.<sup>49</sup> **Figura 3**

### CONCLUSIONES

La Ang II es un péptido proinflamatorio que juega un papel clave en la aparición y progresión de la disfunción miocárdica y las enfermedades cardiovasculares durante la diabetes. Su participación incluye su relación con el eje AGEs/RAGE, el desequilibrio redox, la activación del factor de transcripción NF-κB y el inflamasoma NLRp3. Todos estos mecanismos bioquímicos parecen interrelacionarse en complejas e intrincadas vías bioquímicas que tienen como efector común en algún punto la participación de la Ang II.



**Figura 3.** Relación de la Ang II con las principales vías bioquímicas de inducción de daño cardiovascular durante la diabetes: la angiotensina II (Ang II) puede inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) promoviendo la activación de la NADPH oxidasa, lo que puede generar daño mitocondrial y más producción de EROs. Además, la Ang II puede activar el NF-κB y el inflamasoma NLRp3 promoviendo un estado inflamatorio. Asimismo puede inducir la expresión del receptor RAGE que, al ser activado por los productos finales de glicación avanzada (AGEs), genera la activación del NF-κB potenciando la respuesta inflamatoria.



## REFERENCIAS

- Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310 (2): H137-H152. doi:10.1152/ajpheart.00618.2015.
- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 439-465. doi:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610.
- Dell'Italia LJ. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. *Circ Res* 2011; 109 (4): 437-452. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.238550.
- Nehme A, Zibara K. Efficiency and specificity of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases: how to achieve better end-organ protection? *Hypertens Res* 2017; 40 (11): 903-909. doi:10.1038/hr.2017.65.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-814. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
- Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11 (6): 599-604. doi: 10.1097/00004872-199306000-00003.
- Carey RM, Padia SH. Angiotensin AT2 receptors: control of renal sodium excretion and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19 (3): 84-87. doi:10.1016/j.tem.2008.01.003.
- Horiuchi M, Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123 (4): 193-203. doi:10.1042/CS20110677.
- Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci* 2019; 69 (4): 581-587. doi:10.1007/s12576-019-00679-4.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva D, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (14): 8258-8263. doi:10.1073/pnas.1432869100.
- Gao J, Marc Y, Iturriz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clin Sci (Lond)* 2014; 127 (3): 135-148. doi:10.1042/CS20130396.
- Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1098. 2016. doi:10.3390/ijms17071098.
- Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126 (7): 461-469. doi:10.1042/CS20130400.
- Ganten D, Minnich JL, Granger P, Hayduk K, et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue. *Science* 1971; 173 (3991): 64-65. doi:10.1126/science.173.3991.64
- van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998; 98 (1): 73-81. doi:10.1161/01.cir.98.1.73.
- Singh VP, Le B, Rhode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis [published correction appears in *Diabetes* 2009; 58 (3): 770]. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3297-3306. doi:10.2337/db08-0805.
- Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res* 2002; 90 (10): 1135-1141. doi:10.1161/01.res.0000019242.51541.99.
- Singh VP, Le B, Bhat VB, Baker KM, Kumar R. High-glucose-induced regulation of intracellular ANG II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): H939-H948. doi:10.1152/ajpheart.00391.2007.
- Sanghi S, Kumar R, Smith M, Baker KM, Dostal DE. Activation of protein kinase A by atrial natriuretic peptide in neonatal rat cardiac fibroblasts: role in regulation of the local renin-angiotensin system. *Regul Pept* 2005; 132 (1-3): 1-8. doi:10.1016/j.regpep.2005.06.007.
- Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (4): H1675-H1684. doi:10.1152/ajpheart.91493.2007.
- Wu C, Lu H, Cassis LA, Daugherty A. Molecular and pathophysiological features of angiotensinogen: A mini review. *N Am J Med Sci (Boston)* 2011; 4 (4): 183-190. doi:10.7156/v4i4p183.
- Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350 (4): 1026-1031. doi:10.1016/j.bbrc.2006.09.146.
- Ferrario CM, VonCannon J, Jiao Y, Ahmad S, et al. Cardiac angiotensin-(1-12) expression and systemic hypertension in rats expressing the human angiotensinogen gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310 (8): H995-H1002. doi:10.1152/ajpheart.00833.2015.
- Zheng J, Wei CC, Hase N, Shi K, et al. Chymase mediates injury and mitochondrial damage in cardiomyocytes during acute ischemia/reperfusion in the dog. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94732. doi:10.1371/journal.pone.0094732.
- Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol* 2010; 225 (3): 631-637. doi:10.1002/jcp.22322.
- Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh

- Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A comparison with the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019; 68 (2): 409-419. doi:10.2337/db18-0515.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published correction appears in 2000; 342 (18): 1376] [published correction appears in *N Engl J Med* 2000; 342 (10): 748]. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145-153. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
  28. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57 (4): 660-671. doi:10.1007/s00125-014-3171-6.
  29. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 105 (3): 373-377. doi:10.1016/j.amjcard.2009.09.041.
  30. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, Bai A, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci* 2006; 79 (2): 121-129. doi:10.1016/j.lfs.2005.12.036.
  31. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101 (19): 2271-2276. doi:10.1161/01.cir.101.19.2271.
  32. Westermann D, Rutschow S, Jäger S, Linderer A, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes* 2007; 56 (3): 641-646. doi:10.2337/db06-1163.
  33. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis [published correction appears in *Diabetes* 2009; 58 (3): 770]. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3297-3306. doi:10.2337/db08-0805.
  34. Mosquera JA. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación. *Invest Clin* 2010; 51 (2): 257-268.
  35. Manigrasso MB, Juranek J, Ramasamy R, Schmidt AM. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25 (1): 15-22. doi:10.1016/j.tem.2013.08.002.
  36. Pickering RJ, Tikellis C, Rosado CJ, Tsorotes D, et al. Transactivation of RAGE mediates angiotensin-induced inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2019; 129 (1): 406-421. doi:10.1172/JCI99987.
  37. Muñoz N, Pedrañez A, Mosquera J. Angiotensin II induces increased myocardial expression of receptor for advanced glycation end products, monocyte/macrophage infiltration and circulating endothelin-1 in rats with experimental diabetes. *Can J Diabetes* 2020; S1499-2671 (20) 30083-6. doi:10.1016/j.cjcd.2020.03.010.
  38. López-Díez R, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM. Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862 (12): 2244-2252. doi:10.1016/j.bbadis.2016.05.005.
  39. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108 (12): 1527-1532. doi:10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32.
  40. Xiao L, Pimentel DR, Wang J, Singh K, Colucci WS, Sawyer DB. Role of reactive oxygen species and NAD(P)H oxidase in alpha(1)-adrenoceptor signaling in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282 (4): C926-C934. doi:10.1152/ajpcell.00254.2001.
  41. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97 (8): 1916-1923. doi:10.1172/JCI118623.
  42. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22 (4): 311-315. doi:10.1097/HCO.0b013e3281532b53.
  43. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* 2006; 25 (51): 6680-6684. doi:10.1038/sj.onc.1209954.
  44. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, König S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86 (12): 1266-1272. doi:10.1161/01.res.86.12.1266.
  45. Costa JC, Costa RS, Silva CG, Coimbra TM. Enalapril reduces the expression of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase in the renal cortices of five-sixths-nephrectomized rats. *Am J Nephrol* 2006; 26 (3): 281-286. doi:10.1159/000093960.
  46. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2015; 4: 296-307. doi:10.1016/j.redox.2015.01.008.
  47. Kang TB, Yang SH, Toth B, Kovalenko A, Wallach D. Activation of the NLRP3 inflammasome by proteins that signal for necroptosis. *Methods Enzymol* 2014; 545: 67-81. doi:10.1016/B978-0-12-801430-1.00003-2.
  48. Gan W, Ren J, Li T, Lv S, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864 (1): 1-10. doi:10.1016/j.bbadis.2017.10.001.
  49. Lim S, Lee ME, Jeong J, Lee J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NFkB-NLRP3 activation. *Inflamm Res* 2018; 67 (8): 691-701. doi:10.1007/s00011-018-1160-9.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4875>

## Monitoreo básico en ventilación mecánica de pacientes con COVID-19; replanteando lo que conocemos

### Basic monitoring mechanical ventilation in patients with COVID-19; rethinking what we know.

Gustavo Inzunza-Cervantes,<sup>1</sup> Miguel Omar López Chiquete,<sup>2</sup> Rocío Milagro López-López,<sup>1</sup> José Manuel Ornelas-Aguirre,<sup>3</sup> Saaib Jacobo-Ochoa,<sup>1</sup> Jesús Espinoza-Oviedo<sup>1</sup>

#### Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 el 15% de los pacientes hospitalizados han requerido ventilación mecánica y debido a la reorganización de los servicios de salud a centros COVID-19 un amplio porcentaje del personal de salud ha tenido que asumir nuevas funciones en el cuidado del paciente crítico, situación que hace evidente la necesidad de analizar las diferentes técnicas, maniobras y cálculos para una adecuada valoración y toma de decisiones. Se realizó una revisión bibliográfica del tema buscando referencias en Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, Nature, New England Journal of Medicine utilizando los términos ventilación mecánica, COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria aguda, protección pulmonar, presiones de vía aérea y mecánica pulmonar publicadas de 2010 a 2019 en idiomas inglés y español. La ventilación mecánica ha constituido un procedimiento fundamental en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda severo por SARS-CoV-2, por lo que es indispensable que el personal de salud que labora en áreas COVID-19 conozca y entienda las diferentes técnicas, maniobras y cálculos utilizados para determinar el estado del sistema respiratorio del paciente ventilado y aplicar tratamientos en consecuencia.

**PALABRAS CLAVE:** Ventilación mecánica; COVID 19; SARS-CoV-2; síndrome de dificultad respiratoria aguda.

#### Abstract

During the COVID-19 pandemic, 15% of hospitalized patients have required mechanical ventilation and because of the reorganization of health services at COVID-19 centers, a large percentage of health personnel have assumed new functions in the care of the critical patient; situation that makes evident the need to analyze the different techniques, maneuvers and calculations for an adequate assessment and decision-making. A bibliographic review of the topic was made searching for references in Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, Nature, New England Journal of Medicine using the words mechanical ventilation, COVID-19, acute respiratory distress syndrome, lung protection strategy, airway pressures, pulmonary mechanics, published from 2010 to 2019 in English and Spanish. During the COVID-19 pandemic, mechanical ventilation has been a fundamental procedure in the management of severe acute respiratory distress syndrome, becoming indispensable that health personnel who work in COVID-19 areas know and understand the different techniques, maneuvers and calculations used to determine the state of the respiratory system in the ventilated patient and apply treatments accordingly.

**KEYWORDS:** Mechanical ventilation; COVID-19; SARS-CoV-2; Acute respiratory distress syndrome.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Servicio de Anestesiología.

Hospital de Especialidades núm. 2, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

<sup>3</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Ciudad Obregón, Sonora, México.

**Recibido:** 29 de octubre 2020

**Aceptado:** 4 de mayo 2021

#### Correspondencia

Gustavo Inzunza Cervantes  
gusinzunza@live.com.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Inzunza-Cervantes G, López Chiquete MO, López-López RM, Ornelas-Aguirre JM, Jacobo-Ochoa S, Espinoza-Oviedo J. Monitoreo básico en ventilación mecánica de pacientes con COVID-19; replanteando lo que conocemos. Med Int Méx 2022; 38 (1): 141-149.

## ANTECEDENTES

La infección por COVID-19, al condicionar síndrome de dificultad respiratoria aguda ha planteado dos problemas a los sistemas de salud: por un lado el incremento de pacientes con ventilación mecánica y, por otro, la reorganización de los servicios de salud a centros COVID-19, originando que personal de salud que previamente no desempeñaba funciones asociadas con el cuidado del paciente crítico, como la ventilación mecánica, lo tenga que hacer.<sup>1,2,3</sup> Por tanto, se requieren protocolos prácticos que permitan la adecuada valoración y toma de decisiones.<sup>4</sup> Se estima que del 5 al 15% de los pacientes con COVID-19 requieren ventilación mecánica.<sup>5,6,7</sup>

La ventilación mecánica está constituida por tres momentos esenciales: el inicio o indicación, el monitoreo y vigilancia del paciente ventilado y la retirada (*weaning*) del soporte ventilatorio. El monitoreo de los parámetros ventilatorios y sus variables es de vital importancia en la vigilancia y supervisión de las propiedades mecánicas del pulmón, al momento de realizar ajustes de la pauta ventilatoria, en la detección de complicaciones, durante la evaluación de los efectos farmacológicos, en la interpretación del recambio de gases y en la decisión de iniciar el retiro, lo que tiene gran repercusión en el pronóstico y supervivencia del paciente.<sup>8</sup> **Figura 1**

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliohemerográfica acerca de los términos ventilación mecánica, COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria aguda, protección pulmonar, presiones de vía aérea y mecánica pulmonar en las bases de datos como Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, nature, New England Journal of Medicine, entre otras, entre 2010 y 2020 en los idiomas inglés y español. El método de selección de artículos se basó en una minuciosa lectura de los títulos,

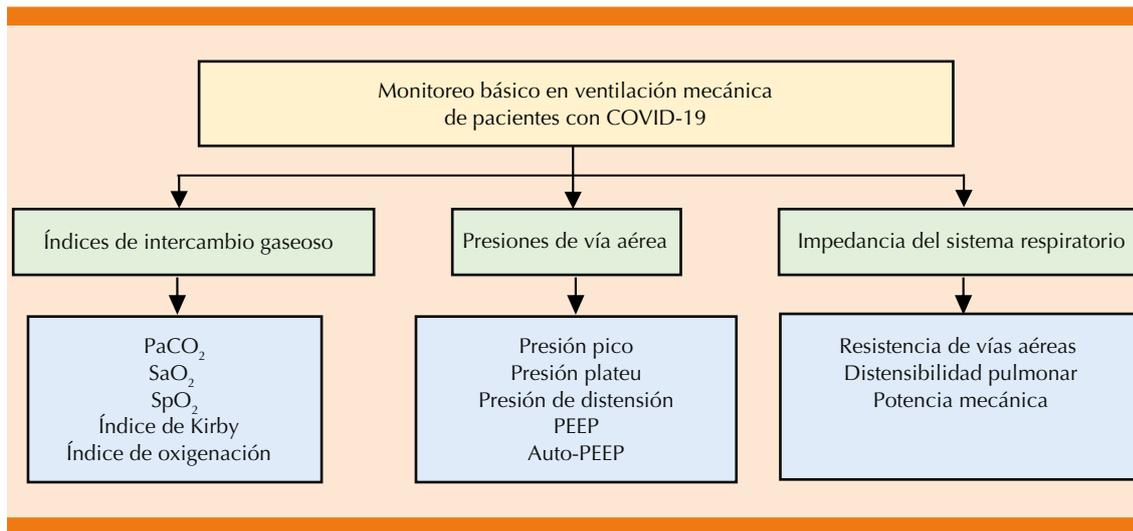
resúmenes y textos completos de los documentos. Adicionalmente se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos para identificar los que no se hubieran encontrado en las bases de datos consultadas. Se consideró significación estadística cuando los estudios reportaban un valor de  $p < 0.05$ .

## DISCUSIÓN

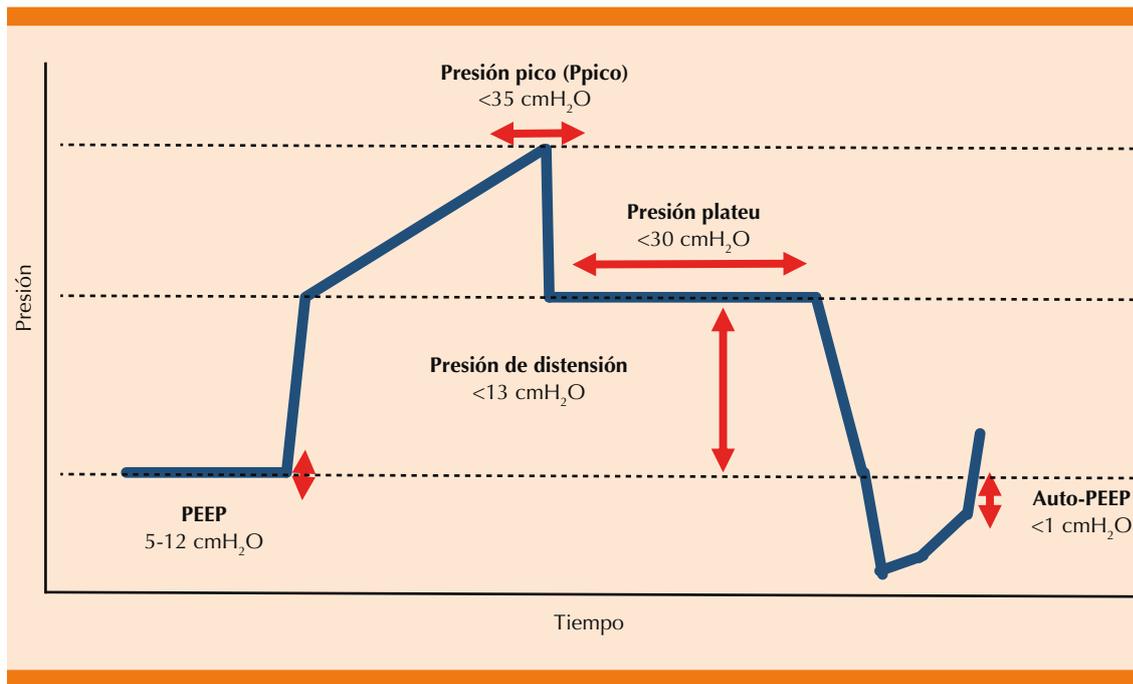
La ventilación mecánica es un procedimiento de respiración artificial que sustituye o ayuda temporalmente a la función ventilatoria; durante su implementación debe mantenerse monitoreo y vigilancia de diversos parámetros que permitan determinar el estado del sistema respiratorio, con la finalidad de conducir a un óptimo manejo y evitar complicaciones. En los pacientes con COVID-19 el monitoreo de ventilación mecánica se basa en la vigilancia y cálculo de los índices de intercambio gaseoso, las presiones de vía aérea y la impedancia del sistema respiratorio.<sup>9</sup> **Figura 2**

El intercambio gaseoso puede monitorearse mediante el análisis intermitente de gasometrías, o por pulsioximetría y capnografía, los parámetros de interés son:  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , el pH, el índice de Kirby y el índice de oxigenación.<sup>10</sup>

La presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) refleja el equilibrio entre la producción de  $\text{CO}_2$  y la ventilación alveolar (VA), su valor normal es de 35 a 45 mmHg; si el pH es igual o mayor de 7.3 o la  $\text{PCO}_2$  es menor de 60 mmHg (o ambas situaciones) deben mantenerse parámetros y revalorar en la siguiente hora, si el pH es menor de 7.3 y la  $\text{PCO}_2$  mayor de 60 mmHg, deberá aumentarse la frecuencia respiratoria 4 respiraciones respecto del basal hasta lograr la meta de pH igual a 7.3 o llegar a 30 de frecuencia respiratoria. Si no se logra esta meta, se sugiere incrementar el volumen corriente de 25 mL o el volumen que mantenga una presión pico en 30  $\text{cmH}_2\text{O}$ .<sup>11</sup>



**Figura 1.** Principales parámetros ventilatorios y variables monitoreadas en la ventilación mecánica de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda severo por COVID-19.



**Figura 2.** Presiones de vía aérea monitoreadas en la ventilación mecánica de pacientes con COVID-19 vista mediante la curva presión tiempo.

- *La presión arterial de  $O_2$  ( $PO_2$ )* medida por gasometría o pulsioximetría continua permite la detección temprana de hipoxemia, su meta es  $SpO_2$  mayor de 88%; si la  $SpO_2$  es menor de 88% con una  $FiO_2$  superior al 60%, deberá realizarse una prueba aumentando el PEEP a 15 cmH<sub>2</sub>O, si continúa menor del 88%, realizar una maniobra de reclutamiento alveolar leve, si persiste fuera de metas tratarlo como una hipoxemia resistente;<sup>11,12,13</sup> asimismo, deberá considerarse ventilación en decúbito prono para mejorar la oxigenación.<sup>14,15</sup>
- *La saturación arterial de oxígeno ( $SaO_2$ )* es el principal indicador de la captación de oxígeno en los pulmones, su valor normal está entre 80 y 100 mmHg, siendo aceptable entre 60 y 80 mmHg, mientras que entre 45 y 60 mmHg la hipoxemia es crítica.

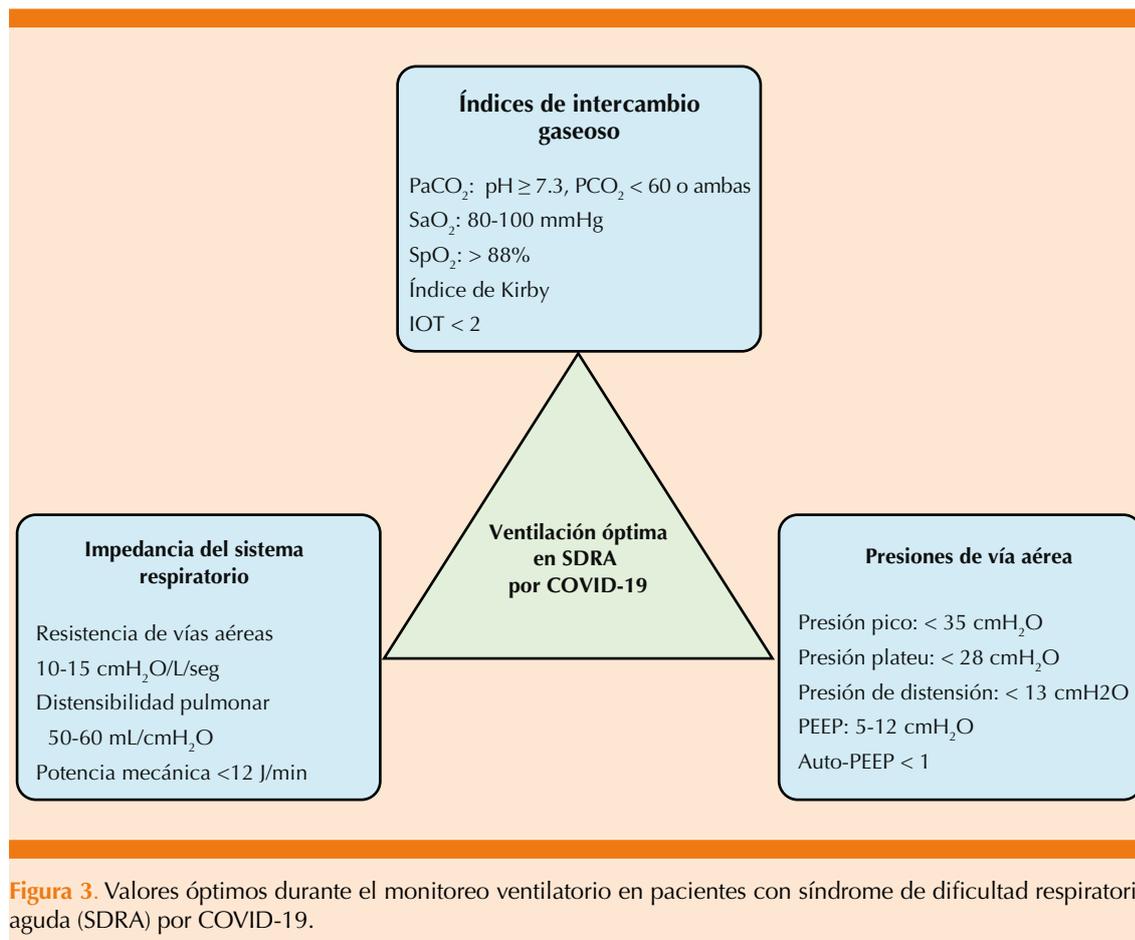
El índice de oxigenación tisular (IOT) mide el intercambio gaseoso y cuantifica la magnitud de la hipoxemia.<sup>16</sup> Se calcula a partir de la fórmula presión arterial de oxígeno arterial entre fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ), su valor normal es  $> 350$  mmHg, si su valor es menor de 300 mmHg existe hipoxemia.<sup>17</sup>

- *El índice de oxigenación (IOX)* valora la oxigenación en relación con el grado de asistencia, informando la gravedad de la enfermedad respiratoria y la respuesta a la terapia. Se calcula a partir de la fórmula presión media de la vía aérea por fracción inspirada de oxígeno por 100 entre la presión arterial de oxígeno ( $IOX = Pmva \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ ), lo normal es  $< 2$  pulmón,  $IOx < 5$  pensar en destete,  $IOx > 5$  trastorno moderado de oxigenación,  $IOx > 10$  trastorno grave de oxigenación.<sup>18,19</sup>

Las presiones de vía aérea de interés son la presión pico, la presión meseta, la presión de

distensión, el PEEP (presión al final de la espiración), el auto-PEEP y la presión media.<sup>20</sup> **Figura 3**

- *Presión inspiratoria máxima o presión pico ( $P_{pico}$ )*: presión necesaria para vencer las resistencias friccionales al flujo que oponen las vías aéreas y el tubo endotraqueal, y las resistencias elásticas del sistema respiratorio. Corresponde a la presión máxima registrada al final de la inspiración, varios factores pueden modificar la  $P_{pico}$ , como el diámetro del tubo endotraqueal, taponamiento o broncoespasmo. Cuando las  $P_{pico}$  sean demasiado elevadas pueden disminuirse aumentando la frecuencia respiratoria que generará un menor volumen tidal en cada insuflación disminuyendo la presión, disminuyendo el flujo inspiratorio o alargando la relación inspiración:expiración (I:E).<sup>21</sup>
- *Presión meseta o plateau ( $P_{plat}$ )*: presión medida al final de la fase inspiratoria, tras la realización de un tiempo de pausa, refleja la presión aplicada a las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos.<sup>22</sup> Se recomienda como metas  $P_{plat} < 30$  cmH<sub>2</sub>O.<sup>23,24</sup> diversos estudios sugieren idealmente  $P_{plat} < 25$  cm H<sub>2</sub>O.<sup>25</sup> Cuando se requiera obtener  $P_{plat}$  más baja, debe disminuirse el VT y aumentar la frecuencia respiratoria generando menor volumen insuflado y con ello menor presión de distensión.<sup>26</sup>
- *Presión de distensión (driving pressure)*: idealmente debe buscarse que no exceda los 13 cmH<sub>2</sub>O, la máxima recomendada es de 15 cmH<sub>2</sub>O; por cada 7 cmH<sub>2</sub>O de incremento de la presión de distensión se asocia con aumento del 41% en la mortalidad;<sup>27</sup> su cálculo se obtiene de presión de distensión =  $P_{plateau} - PEEP$ .<sup>28</sup> En casos de presión de distensión mayor de 13 cmH<sub>2</sub>O debe considerarse disminuir VT según el



peso teórico, optimizar PEEP o colocar en posición prono.<sup>28,29</sup>

- *Presión al final de la espiración (PEEP):* presión más baja medida en la fase espiratoria, es un componente de la ventilación con protección pulmonar que aumenta la capacidad residual pulmonar y evita el colapso pulmonar durante el final de la espiración.<sup>30</sup> Se sugieren niveles de 5 a 12 cmH<sub>2</sub>O.<sup>31,32</sup>
- *El auto-PEEP o PEEP intrínseca:* volumen atrapado por el vaciamiento incompleto de los pulmones, que predispone a hiperinsuflación dinámica, barotrauma

y asincronía.<sup>33</sup> Existen dos tipos de auto-PEEP: la hiperinsuflación dinámica con obstrucción intrínseca del flujo espiratorio (inflamación de las vías respiratorias, atrapamiento de aire en pacientes con EPOC y los tapones de moco) y la hiperinsuflación dinámica sin obstrucción del flujo de aire producida por un tiempo de exhalación corto. Puede revertirse al generar mayor tiempo de exhalación incrementando la frecuencia respiratoria o disminuyendo el volumen corriente.<sup>34</sup>

- Las propiedades mecánicas de los pulmones o impedancia del sistema respiratorio están constituidas por la resistencia de las

vías aéreas, la distensibilidad pulmonar y la potencia mecánica.

- *Resistencia de las vías aéreas (Rva)*: fuerza friccional que oponen las vías aéreas al flujo de gas circulante ya sea en la inspiración o expiración.<sup>35</sup> La resistencia inspiratoria se calcula a partir del gradiente de presión entre presión pico y presión plateau, dividido por el flujo inspiratorio ( $Rva = P_{pico} - P_{plt}/Vi$ ). Su valor normal es de 2 cmH<sub>2</sub>O/L/seg y de 10-15 cmH<sub>2</sub>O/L/seg en caso de ventilación mecánica. Se ve incrementada debido a obstrucción de intrínseca o extrínseca, secreciones y broncoespasmo.<sup>36,37</sup>
- *Distensibilidad (Csr) pulmonar*: es la capacidad del pulmón de dejarse distender: comprende la distensibilidad efectiva, estática y dinámica.<sup>38,39</sup> Diversas enfermedades restrictivas pueden generar su disminución. Normalmente el valor de la Crs es de 100 mL/cmH<sub>2</sub>O, disminuye a 75 mL/cmH<sub>2</sub>O en los pacientes acostados y a 50 mL/cmH<sub>2</sub>O o menos en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>40</sup>
- *Distensibilidad efectiva (Cef)*: se obtiene dividiendo el volumen corriente (VT) por la presión plateau (Pplt) ( $Cef = VT/P_{plt}$ ).
  - Distensibilidad dinámica: refleja el aporte de la resistencia de la vía aérea al flujo de aire. Se mide justo después de la finalización de la insuflación.  $Cd = VT/P_{pico} - PEEP$ .<sup>41</sup>
  - Distensibilidad estática: proporciona una estimación de la distensibilidad total del sistema pulmonar, se calcula dividiendo el volumen corriente entre la presión de distensión:  $Ce = VT / P_{plt} - PEEP$ .<sup>41</sup>

- *Potencia mecánica (PMrs)*: variable resumen que expresa la energía suministrada por el ventilador al tejido pulmonar, estima la contribución de las diferentes causas de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) y de sus variaciones;<sup>42</sup> se ha establecido que un poder mecánico de 12 J/min es el umbral en el que se podría evitar provocar lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.<sup>43</sup> Los principales componentes que aumentan el poder son el volumen corriente, la presión de distensión, la frecuencia respiratoria y la PEEP; existen diferentes fórmulas para su cálculo como la de Gattinoni y colaboradores versión original y modificadas [ $PMrs = (0.098) \cdot (FR \cdot \Delta V) \cdot (P_{pico} - \frac{1}{2} \cdot \Delta P)$ ].<sup>44</sup> Para evitar estas complicaciones debe buscarse una ventilación mecánica protectora optimizando cada uno de los componentes del PMrs, una de las primeras medidas es la posición prono, y la segunda, la titulación de la PEEP.<sup>45</sup>

## CONCLUSIONES

Durante la pandemia por COVID-19 la ventilación mecánica ha constituido un procedimiento fundamental en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda severo, por lo que es indispensable que el personal de salud que labora en áreas COVID conozca y entienda las diferentes técnicas, maniobras y cálculos utilizados para determinar el estado del sistema respiratorio del paciente ventilado y aplicar tratamientos en consecuencia. A partir de abril de 2020 nuestra unidad médica, por decreto y como parte de la contingencia nacional, llevó a cabo reconversión hospitalaria para convertirse en centro COVID-19 de referencia, lo que implicó necesidad de mayor personal de salud capacitado en el manejo del paciente crítico, en especial del paciente con soporte ventilatorio.



De manera general, el monitoreo del intercambio gaseoso, las presiones pulmonares y la impedancia pulmonar son mediciones esenciales dentro del monitoreo ventilatorio, resultando evidente los beneficios y el efecto en la supervivencia del paciente; orientando sobre las estrategias de ventilación y los ajustes de

parámetros requeridos. Por lo que se requieren investigaciones para establecer mejores pautas y algoritmos terapéuticos en el paciente bajo ventilación mecánica, debido a la poca información del paciente mexicano con síndrome de dificultad respiratoria aguda severo por COVID-19. **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Parámetros a monitorear durante la ventilación mecánica, fórmulas para su cálculo y posibles técnicas o maniobras de optimización.

	Meta	Fórmula	Ajustes ventilatorios
<b>Índices de intercambio gaseoso</b>			
PaCO <sub>2</sub>	35-45 mmHg	Fórmula para corrección de Co <sub>2</sub> : Fr actual x Co <sub>2</sub> actual/ Co <sub>2</sub> esperado	Si pH ≥ 7.3 y/o PCO <sub>2</sub> < 60, mantener parámetros y revalorar en la siguiente hora Si el pH < 7.3 y la PCO <sub>2</sub> > 60 mmHg, aumentar la frecuencia respiratoria 4 respiraciones respecto del basal o incrementar el volumen corriente
SaO <sub>2</sub> SpO <sub>2</sub>	80-100 mmHg > 88%		Incrementar el PEEP a 15 cmH <sub>2</sub> O Aumentar el porcentaje de FiO <sub>2</sub> Realizar una maniobra de reclutamiento alveolar Considerar ventilación en decúbito prono
Índice de Kirby		(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) (100)	Optimización del PEEP y FiO <sub>2</sub> Considerar ventilación en decúbito prono
Índice de oxigenación (IOX):	< 2 pulmón normal	IOX = Pmva x FiO <sub>2</sub> x 100/PaO <sub>2</sub>	< 5 pensar en destete > 5 trastorno de oxigenación grave
<b>Presiones de vía aérea</b>			
Presión pico (Ppico)	< 35 cmH <sub>2</sub> O		Aumentar la frecuencia respiratoria Disminuir el flujo inspiratorio Alargar la relación I:E.
Presión plateau (Pplat)	< 30 cmH <sub>2</sub> O	Aplicar una pausa al final de la inspiración de 2 s	Disminuir el volumen tidal Aumentar la frecuencia respiratoria
Presión de distensión (DP)	< 13 cmH <sub>2</sub> O	DP = plateau-PEEP	Disminuir el volumen tidal Optimizar PEEP Considerar ventilación en decúbito prono
Auto-PEEP	< 1 cmH <sub>2</sub> O		Incrementar la frecuencia respiratoria Disminuir el volumen corriente
<b>Impedancia del sistema respiratorio</b>			
Resistencia de vías aéreas (Rva)	10-15 cmH <sub>2</sub> O/L/seg	Rva = Ppico-Pplt/ Vi	Optimizar tratamiento con relajantes neuromusculares y sedación Valorar administración de broncodilatadores
Distensibilidad pulmonar	50-60 mL/cmH <sub>2</sub> O	Cd = VT/Ppico-PEEP Ce = VT/Pplt- PEEP	Optimizar tratamiento con relajantes neuromusculares y sedación Considerar ventilación en prono
Potencia mecánica	< 12 J/min	PMrs = (0.098). (FR. ΔV) (Ppico - 1/2. ΔP)	Buscar una ventilación mecánica protectora: considerar ventilación en posición prono, titulación del PEEP

## REFERENCIAS

1. Hernández H, Belenguer A, Zaragoza R. Ventilación mecánica no invasiva y COVID-19. Minimizando la dispersión. *Medicina Intensiva* 2020; online(xx):10-2.
2. Aranda F, Aliste J, Altermatt F, Alvarez J, Bernucci F, Bruhn A, et al. Recomendaciones para el manejo de pacientes con COVID-19 con indicación terapéutica de ventilación mecánica que eventualmente son conectados a máquinas de anestesia. *Revista Chilena de Anestesia* 2020; 49 (3). <https://doi.org/10.25237/revchilanestv49n03.09>.
3. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: Interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (1): 1-4. doi: 10.1164/rccm.202004-1385ED.
4. Almeshari M, Alobaidi N, Al Asmri M, Alhuthail E, Alshehri Z, Alenezi F, et al. Mechanical ventilation utilization in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020; online version 2020.06.04.20122069.
5. Tobin M, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care* 2020; 10 (1): 4-6. doi: 10.1186/s13613-020-00692-6.
6. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46 (5): 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
7. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz* 2020; 45 (4): 329-331. doi: 10.1007/s00059-020-04923-1.
8. Chen L, Chen G, Shore K, Shklar O, Martins C, Devenyi B, et al. Implementing a bedside assessment of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21 (84): 1-11. doi: 10.1186/s13054-017-1671-8.
9. Abarca B, Vargas J, García GJ. Características de la ventilación mecánica invasiva en COVID-19 para médicos no especialistas. *Revista Chilena de Anestesia* 2020; 49 (4): 504-513. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv49n04-06>
10. Barbas C, Ísola AM, De Carvalho Farias A, Cavalcanti A, Gama A, Duarte A, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26 (2): 89-121. doi: 10.5935/0103-507x.20140017.
11. Monares E, Guerrero M, Meneses C, Palacios A. Recommendations: Mechanical ventilation in anesthesia. what an intensivist has to tell to an anesthesiologist. *Rev Mex Anest* 2020;43(2):130-135. doi:10.35366/92871.
12. Goligher E, Kavanagh B, Rubenfeld G, Adhikari N, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the LOVS and express trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190 (1): 70-76. doi: 10.1164/rccm.201404-0688OC.
13. Mosier J, Hypes C, Joshi R, Whitmore S, Parthasarathy S, Cairns C. Ventilator strategies and rescue therapies for management of acute respiratory failure in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015; 66 (5): 529-541. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.04.030.
14. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari N, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36 (4): 585-599. doi: 10.1007/s00134-009-1748-1.
15. Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 1-10. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
16. Sandoval J. A 40 años de la descripción del índice de Kirby (PaO2/FiO2). *Med Intensiva* 2015; 39 (8): 521. doi: 10.1016/j.medin.2015.06.003.
17. Rodríguez O, Rodríguez O, Malberty J. Índice de oxigenación arterial en pacientes con sepsis respiratoria ventilados. *Medisan* 2010; 14 (2): 225-231.
18. Donoso A, Arriagada D, Contreras D, Ulloa D, Neumann M. Monitorización respiratoria del paciente pediátrico en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 2016; 73 (3): 149-165. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.02.006>
19. Macías G, Muñoz R. Índice de oxigenación como predictor de mortalidad en pacientes adultos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg* 2012; 11 (4): 2576-2585.
20. Giani M, Bronco A, Bellani G. How to measure respiratory mechanics during controlled mechanical ventilation. *AboutOpen* 2019; 6 (1): 86-9. <https://doi.org/10.33393/abtprn.2019.300>.
21. Silva P, Rocco P. The basics of respiratory mechanics: ventilator-derived parameters. *Ann Transl Med* 2018; 6 (19): 376-376. doi: 10.21037/atm.2018.06.06.
22. Bellani G, Sosio S. Plateau pressure during pressure control ventilation. *AboutOpen* 2019; 6 (1): 76-77. DOI:10.33393/abtprn.2019.297.
23. Dries D, Marini J. Mechanical ventilation. *Critical Care Nephrology* 2019; 3: 10-21.e2 p.
24. Fan E, Del Sorbo L, Goligher E, Hodgson C, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195 (9): 1253-1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
25. Terragni P, Filippini C, Slutsky A, Birocco A, Tenaglia T, Grasso S, et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2013; 119 (4): 880-889. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a05bb8.
26. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, et al. Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 2017; 7 (5): 1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015091.



27. Sajjad H, Schmidt G, Brower R, Eberlein M. Can the plateau be higher than the peak pressure? *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15 (6): 754-759. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-553CC.
28. Pérez O, Deloya E, Lomelí J, Pozos K, Monares E, Poblano M. Presión de distensión (driving pressure): Principal objetivo para la protección alveolar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2018; 77 (3): 222-227.
29. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: Impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med* 2013; 39 (11): 1909-1915. doi: 10.1007/s00134-013-3066-x.
30. Futier E, Constantin J, Paugam C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369 (5): 428-437. doi: 10.1056/NEJMoa1301082.
31. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower R, Talmor D, Walter S, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Am Med Assoc* 2010; 303 (9): 865. doi: 10.1001/jama.2010.218.
32. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake J, Vandvik P, Varpula T, et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59 (3): 286-297. doi: 10.1111/aas.12449.
33. Marini J. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure lessons learned over 30 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (7): 756-762. doi: 10.1164/rccm.201102-0226PP.
34. Laghi F, Goyal A. Auto-PEEP in respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78 (2): 201-221.
35. Cordioli R, Brochard L. Respiratory system compliance and resistance in the critically ill. *Oxford University Press* 2016; 1: 2-3. DOI:10.1093/med/9780199600830.003.0074.
36. Scott J, Dubosky M, Vines D, Sulaiman A, Jendral K, Singh G, et al. Evaluation of endotracheal tube scraping on airway resistance. *Respir Care* 2017; 62 (11): 1423-1427. doi: 10.4187/respcare.05391.
37. Roth A. Mechanical Ventilation: Lung mechanics of resistance and compliance measurement (respiratory therapy). Elsevier 2020;1-4.
38. Shevade M. Time constant: What do we need to know to use it? *Indian Journal of Respiratory Care* 2019; 8 (1): 4. DOI: 10.4103/ijrc.ijrc\_7\_18.
39. García E, Amado L, Albaiceta G. Monitorization of respiratory mechanics in the ventilated patient. *Med Intensiva* 2014; 38 (1): 49-55. doi: 10.1016/j.medin.2013.09.003.
40. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2014; 59 (11): 1773-94. doi: 10.4187/respcare.03410.
41. Castillo MA. Ventilación mecánica invasiva en el paciente pediátrico. *Neumol Pediatr* 2017; 12 (1): 15-22.
42. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016; 42 (10): 1567-75. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2.
43. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 2016; 124 (5): 1100-1108. doi: 10.1097/ALN.0000000000001056.
44. Gómez RJ, Monares ZE, González CBG, Camarena AG, et al. Determinación del poder mecánico en pacientes en ventilación mecánica invasiva en modalidad espontánea. *Med Crit.* 2018; 32 (1): 20-26.
45. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368 (23): 2159-2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.

### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.5259>

## Síndrome pos-COVID-19

### Post-COVID-19 syndrome.

Elias Rozillio-Mercado,<sup>1</sup> Sylvia Salmun-Nehmad,<sup>1</sup> Moises Basson-Amkie,<sup>1</sup> Roberto Gutiérrez-Gurza,<sup>1</sup> Johnathan Minian-Okon,<sup>1</sup> Daniela Manzur-Sánchez,<sup>1</sup> José Halabe-Cherem<sup>2</sup>

#### Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un padecimiento multisistémico originado por un virus emergente llamado SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen una enfermedad leve o asintomática; sin embargo, algunos tienen manifestaciones severas, que pueden poner en riesgo su vida. Los pacientes recuperados pueden generar síntomas persistentes después de la enfermedad (lo que se denomina síndrome pos-COVID-19), que abarcan signos y síntomas neuropsiquiátricos, hematológicos, cardiopulmonares y endocrinos. El manejo de estas complicaciones hasta el momento es de sostén e incluye tratamiento médico sintomático junto con rehabilitación física.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad por coronavirus 2019; COVID-19; SARS-CoV-2.

#### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a multisystemic disease caused by an emerging virus called SARS-CoV-2. Most patients with COVID-19 have mild symptoms, or they may be asymptomatic; however, some have severe manifestation, that can even be life threatening. Some patients that recovered from COVID-19 develop chronic symptoms (a clinical entity named post-COVID-19 syndrome), which includes neurological, psychiatric, hematological, cardiovascular, pulmonary and endocrine features. The management of these complications so far is supportive and includes symptomatic medical treatment and physical rehabilitation.

**KEYWORDS:** Coronavirus disease 2019; COVID-19; SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Universidad Anáhuac México norte, Estado de México.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

**Recibido:** 1 de febrero 2021

**Aceptado:** 10 de marzo 2021

#### Correspondencia

José Halabe Cherem  
jhalabe@unam.mx

**Este artículo debe citarse como:**  
Rozillio-Mercado E, Salmun-Nehmad S, Basson-Amkie M, Gutiérrez-Gurza R, Minian-Okon J, Manzur-Sánchez D, Halabe-Cherem J. Síndrome pos-COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (1): 150-157.



## ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un padecimiento multisistémico originado por un betacoronavirus emergente, llamado SARS-CoV-2. Esta afección se manifiesta principalmente con síntomas respiratorios, atribuidos a neumonía. Sin embargo, se ha reconocido a este padecimiento como un síndrome multisistémico, que puede afectar el sistema cardiovascular, hematológico, neurológico y gastrointestinal, entre otros. La mayor parte de las manifestaciones agudas desaparecen cuando se alivia el cuadro. Sin embargo, en un grupo de pacientes las manifestaciones de la enfermedad pueden durar varias semanas y algunos pacientes no refieren alivio claro de sus síntomas. A las manifestaciones crónicas de esta enfermedad se les ha denominado síndrome pos-COVID-19.<sup>1,2</sup>

Se han descrito cuatro síndromes específicos asociados con el COVID-19: síndrome de fatiga posviral, síndrome posunidad de cuidados intensivos (UCI), daño orgánico permanente y COVID-19 persistente.<sup>3</sup>

Estos síndromes se relacionan con una liberación intensa de mediadores inflamatorios, que producen daño orgánico directo. Esta respuesta es generada de forma inicial por macrófagos y células dendríticas.<sup>4</sup>

## FATIGA CRÓNICA

La fatiga es el síntoma crónico más prevalente de la infección por SARS-CoV-2. En algunos estudios de cohorte se ha documentado una prevalencia de hasta el 70% en pacientes hospitalizados en UCI y hasta del 60% en pacientes hospitalizados en piso.<sup>1</sup> La fatiga se ha informado en casos severos de COVID-19 e, incluso, es un síntoma reportado por pacientes con COVID-19 no complicado. No se ha establecido un meca-

nismo fisiopatológico específico. En la mayoría de los pacientes este síntoma desaparece en un periodo de 2 a 3 semanas después de la enfermedad aguda.<sup>1,2,5,6</sup>

## MIOCARDITIS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

En atletas de élite que tuvieron COVID-19 se han realizado cardioponancias magnéticas<sup>7</sup> y se encontró que el 15% de ellos tenían miocarditis, mientras que el 30% de ellos tuvieron un resalte tardío de gadolinio, lo que sugiere miocarditis previa. Se ha documentado daño cardiaco en el contexto de la enfermedad aguda, generado por la respuesta inflamatoria intensa, al igual que hay reportes de daño cardiaco secundario a isquemia. Por otra parte, hay varios casos documentados de fibrilación auricular (FA) en el contexto de COVID-19 agudo, la prevalencia varía mucho según las diferentes fuentes; sin embargo, hay una relación entre la respuesta inflamatoria intensa, la disminución de receptores para la angiotensina 2 (ARA 2), y el daño viral directo al tejido miocárdico, que se ha relacionado con la aparición de fibrilación auricular. Esto es relevante debido a que la fibrilación auricular es una arritmia que puede producir embolismos, lo que, aunado al riesgo aumentado de trombosis, puede generar consecuencias catastróficas en estos pacientes, por ello, debe prestarse especial atención a la trombopprofilaxis.<sup>8,9</sup>

El daño cardiaco puede representar un componente importante de la fatiga crónica relacionada con el COVID-19; sin embargo, se requieren más estudios para documentar formalmente esta relación.

El manejo de pacientes con síntomas severos deberá incluir rehabilitación cardiopulmonar y la fibrilación auricular debe controlarse de forma óptima para evitar complicaciones trombóticas y aumentar la capacidad funcional de los pacientes. En cuanto a la miocarditis en deportistas

de élite, debe valorarse de forma individual el momento óptimo para retomar el ejercicio.<sup>6,8,9</sup>

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La infección por SARS-CoV-2 tiende a extenderse al sistema nervioso central. En la infección aguda se han informado varios síntomas neurológicos, como cefalea, mialgias, anosmia, ageusia y alteraciones en la quemiestesia. Estas alteraciones sensoriales también se han descrito en otras infecciones virales; sin embargo, hay varios reportes de estas alteraciones en el contexto de esta enfermedad, aún no se sabe si estas alteraciones pudieran tener efectos a largo plazo. En el contexto agudo también hay reportes de encefalitis necrotizante.<sup>1,2,7,10</sup>

El mecanismo mediante el cual el COVID-19 puede causar manifestaciones neurológicas es multifactorial. Se ha documentado formalmente que el virus tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), probablemente debido a la intensa respuesta inflamatoria que produce aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La entrada del virus al sistema nervioso central, junto con la respuesta inflamatoria que esto conlleva produce daño a ciertas estructuras del sistema nervioso central, lo que explica tales síntomas.<sup>1,2,7,10</sup>

En cuanto a las manifestaciones neurológicas crónicas, cerca del 28% de los pacientes en UCI tuvieron disartria de nuevo inicio, esta complicación fue más común en pacientes obesos. Otros síntomas neurológicos incluyen disfagia, incontinencia urinaria, miopatía de enfermedad crítica, entre otras. Incluso, hay reportes de parkinsonismo de nuevo inicio después de la enfermedad aguda;<sup>11</sup> sin embargo, no se ha documentado que éste sea una manifestación prevalente. Hasta el momento el tratamiento de estos pacientes se basa en rehabilitación física neurológica y manejo médico sintomático.<sup>1,2,6,7,10,12,13,14</sup>

## MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Durante el desarrollo de esta pandemia se ha documentado aumento en la incidencia de muchos trastornos psiquiátricos, que puede atribuirse a factores psicosociales, como el aislamiento, factores económicos, preocupación sobre la salud, etc. Sin embargo, se ha relacionado en varios estudios al COVID-19 con algunas manifestaciones psiquiátricas subagudas o crónicas. En el contexto agudo, la manifestación psiquiátrica más común es el estado confusional agudo o delirio, que se produce por la respuesta inflamatoria intensa del COVID-19 severo; incluso, se ha documentado mayor incidencia de delirio en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SIRA) a causa de COVID-19, que en SIRA de origen distinto a la infección por SARS-CoV-2. Las manifestaciones psiquiátricas subagudas y crónicas del COVID-19 pueden explicarse por la respuesta inflamatoria causada por esta enfermedad.<sup>1,2,15</sup>

La manifestación psiquiátrica más común después del COVID-19 corresponde a síntomas del síndrome por estrés postraumático o, incluso, el síndrome completo. Hasta el 46.9% de los pacientes en UCI refirieron tener algún síntoma, de los que el 6.3% refirió tener síntomas severos. Otras manifestaciones psiquiátricas exacerbadas por el COVID-19 incluyen depresión y ansiedad.<sup>1,2,15</sup>

En cuanto a síntomas cognitivos, se observó deterioro en la memoria en el 18.8% de los pacientes con COVID-19 severo, al igual que problemas en la capacidad de concentración en el 34.4% de los pacientes. El manejo de estas manifestaciones debe ser multidisciplinario, debe incluir psicoterapia, terapia neurológica para tratar síntomas cognitivos y medicamentos para el tratamiento sintomático cuando estén indicados.<sup>1,2,6,15</sup>



## MANIFESTACIONES PULMONARES

La manifestación principal de la infección aguda por SARS-CoV-2 es pulmonar; sin embargo, la disnea no es el síntoma crónico más común. Se ha documentado que hasta el 29% de los pacientes en UCI y hasta el 21% de los pacientes en hospitalización en piso refirieron exacerbación de la disnea. Esto se atribuye al daño pulmonar directo por el microorganismo y por la respuesta inflamatoria que genera. El tratamiento de los síntomas respiratorios crónicos es con fisioterapia respiratoria y debe optarse por controlar lo mejor posible las comorbilidades de los pacientes, que pudiesen empeorar los síntomas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).<sup>1,2</sup>

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática pueden tener exacerbaciones severas de la enfermedad a causa del COVID-19. Sin embargo, también hay reportes de algunos pacientes con hallazgos radiológicos sugerentes de fibrosis pulmonar, quienes antes del COVID-19 no tenían un diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.<sup>11,16</sup>

En la actualidad se recomienda continuar con el tratamiento antifibrótico con pirfenidona o nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática establecida que padezcan COVID-19 severa. También se han propuesto mecanismos mediante los cuales diferentes agentes antifibróticos con actividad contra IL-1 e IL-6 pudiesen ser útiles en pacientes con COVID-19 severo sin diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática previa; sin embargo, aún no hay ensayos clínicos que utilicen estos medicamentos en pacientes sin diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática.<sup>11,16</sup>

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Los fenómenos trombóticos en el contexto del COVID-19 están bien documentados y pueden

explicarse por la hipercoagulabilidad, que se manifiesta por reactantes de fase aguda, lesión endotelial causada por el virus, la respuesta inflamatoria intensa y la inmovilización en pacientes con enfermedad severa. Todos estos factores generan un estado de hipercoagulabilidad, que puede tener consecuencias catastróficas en el contexto agudo y en el crónico.<sup>17</sup>

En un estudio de cohorte<sup>17</sup> se encontró que el 2.4% de los pacientes seguidos tuvieron un episodio trombótico a los 30 días del internamiento por COVID-19. Ese 2.4% incluye a 4 pacientes que sufrieron diferentes eventos trombóticos. Se documentó un paciente con EVC isquémico, otro con un tromboembolismo pulmonar, el tercero con trombosis de una fístula AV para diálisis y el último un trombo ventricular izquierdo asociado con trombosis de la arteria central de la retina. Como puede apreciarse, estas complicaciones no son nada despreciables a nivel individual; sin embargo, la incidencia de estas complicaciones en este estudio fue baja.<sup>17</sup>

En cuanto al sangrado después del COVID-19, se ha documentado una incidencia del 3.7% de hemorragias clínicamente significativas. Entre estos pacientes, solamente hubo dos pacientes con sangrado masivo, ambos atribuibles a un traumatismo. En este grupo de pacientes se documentaron dos sangrados idiopáticos y cuatro asociados con traumatismos.<sup>17</sup>

El sangrado después del COVID-19 tiene origen multifactorial. Muchos pacientes tienen trombocitopenia durante el COVID-19, que pudiese explicar por qué algunos pacientes pueden generar sangrados después de la enfermedad. Se han propuesto diferentes mecanismos que explican la trombocitopenia en el contexto del COVID-19. Se ha relacionado la respuesta inflamatoria intensa de esta enfermedad con disminución en la producción de plaquetas en la médula ósea, también se cree que el virus tiene la capacidad

de infectar directamente a la médula ósea, esto explicaría por qué también se ha asociado la linfopenia de nuevo inicio en algunos pacientes con COVID-19. Otros mecanismos incluyen trombocitopenia por consumo, debido a la extensa lesión pulmonar, al igual que la disminución en la producción de megacariocitos por daño al lecho vascular pulmonar. Asimismo, algunos pacientes pueden cursar con trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) de nuevo inicio después de tener COVID-19, esto se explica por el hallazgo de anticuerpos anti GPIIb/IIIa en algunos pacientes con COVID-19.<sup>18,19,20</sup>

La importancia de la trombosis y el sangrado pos-COVID-19 es extensa, debido a que actualmente no hay una recomendación concisa sobre qué paciente requiere trombotprofilaxis extendida después del alta y qué pacientes pueden tener más riesgo de hemorragia si se le da trombotprofilaxis y, de forma opuesta, se les debe ofrecer algún tratamiento para prevenir sangrados clínicamente relevantes. Por ello, se requieren más estudios para determinar el manejo óptimo de estos pacientes. Actualmente solo se recomienda trombotprofilaxis extendida por otra causa fuera del COVID-19, por ejemplo, una cirugía ortopédica u otra complicación del COVID-19. Solamente debe ofrecerse trombotprofilaxis extendida a pacientes con COVID-19 dentro de un estudio clínico.<sup>19</sup>

### MANIFESTACIONES RENALES

El COVID-19 severo se ha relacionado con la aparición de insuficiencia renal aguda (IRA). Los mecanismos mediante los cuales la sepsis y el SIRA pueden causar insuficiencia renal aguda son conocidos, y se ha documentado que esta complicación es prevalente en casos de COVID-19 severo. En un estudio se tomaron biopsias renales en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada con COVID-19 y se encontró que la mayoría de los pacientes con

insuficiencia renal aguda asociada con COVID-19 tenían necrosis tubular aguda. Se han establecido diferentes mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 puede causar insuficiencia renal aguda y se ha relacionado el daño directo por la tormenta de citocinas a nivel renal.<sup>21,22,23</sup>

Al tener en cuenta que la función renal de estos pacientes generalmente puede ser recuperada, la insuficiencia renal no tendría por qué formar parte de las manifestaciones subagudas y crónicas de la enfermedad. Sin embargo, aún no se han estudiado las consecuencias del COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica previa a la enfermedad. Por lo que se requieren más estudios para entender si hay secuelas en la función renal en pacientes con COVID-19.

### MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

Uno de los órganos endocrinos más susceptibles al SARS-CoV-2 es el páncreas. Esto se debe a que el tejido pancreático expresa receptores para angiotensina 2, por lo que SARS-CoV-2 tiene la capacidad de penetrar y dañar este órgano. Se ha documentado que hasta el 17% de los pacientes con COVID-19 tienen aumento en la amilasa o lipasa pancreática (o ambas), lo que evidencia cierto grado de lesión a ese órgano. Esto podría empeorar el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, se requieren estudios para documentar esta asociación.<sup>24</sup>

En cuanto a la infección aguda por SARS-CoV se ha demostrado que hay alteraciones en el eje del cortisol. En otras enfermedades por coronavirus emergentes, se documentó que el virus produce una proteína similar a la ACTH, causando que se produzcan anticuerpos contra la ACTH endógena, lo que suprime la producción normal de ACTH, causando hipocortisolismo. También en el contexto de SARS-CoV se documentó daño hipofisario directo en biopsias y se encontró que algunos pacientes cursan con hipocortisolismo central.<sup>24</sup>



En cuanto a la tiroides, en un estudio observacional se documentó una prevalencia mayor de disminución de T4L y de TSH en pacientes hospitalizados por COVID-19 que en pacientes hospitalizados por otra causa. Estas alteraciones fueron leves y desaparecieron después del alta, haciendo poco probable que formen parte de las manifestaciones crónicas de la enfermedad. Se cree que estos cambios pueden estar relacionados con el síndrome eutiroideo enfermo, una posible producción endógena de esteroides y también se cree que el SARS-CoV-2 puede dañar a las células tirotropas debido a su expresión del receptor para angiotensina II.<sup>25</sup>

### DISMINUCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Se ha medido la calidad de vida de los pacientes egresados del hospital por COVID-19, valorada por medio de la escala EQ-5D, que incluye la movilidad, el cuidado personal, las actividades de la vida diaria, el dolor y las manifestaciones psiquiátricas, específicamente depresión y ansiedad. Se ha documentado formalmente una disminución importante en el 68.8% de los pacientes que estuvieron en la UCI y del 45.6% en pacientes en hospitalización regular. Este parámetro es relevante debido a que muestra cómo una enfermedad aguda severa, que amerita hospitalización, puede generar secuelas a largo plazo que influyen en la calidad de vida del paciente. La mayoría de los pacientes en este estudio refirieron empeoramiento de la movilidad, lo que puede estar relacionado con otras manifestaciones, como la fatiga crónica. También el 37.5% de los pacientes en UCI refirieron una nueva aparición o empeoramiento de la ansiedad, depresión o ambas, lo que relaciona estos resultados con las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad.<sup>1</sup>

### PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo del COVID-19 quedará incógnito hasta que pase el tiempo suficiente

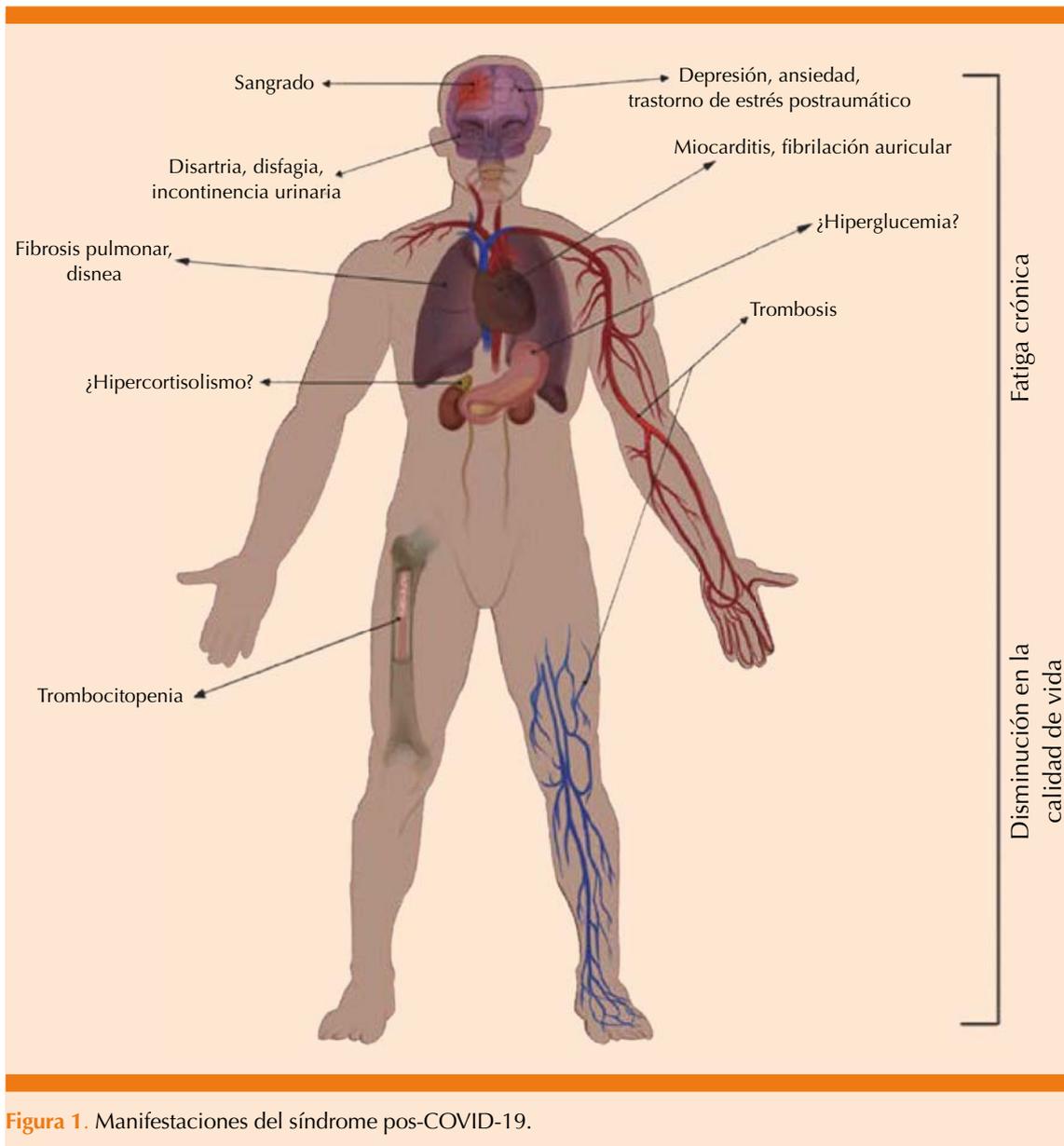
para entender cómo afectan la supervivencia las secuelas de la enfermedad. En cuanto a los síntomas clínicos del COVID-19, la mayor parte de ellos tienden a desaparecer en dos a tres semanas según el CDC (*Centers for disease control and prevention*). La duración exacta de los síntomas varía dependiendo de cada paciente y el pronóstico puede mejorar si los pacientes tienen acceso a un buen manejo sintomático y a rehabilitación física óptima acorde con las manifestaciones que presente.<sup>5</sup>

### IMPLICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Además del cuidado de los pacientes con síntomas crónicos del COVID-19, poder caracterizar adecuadamente el síndrome pos-COVID-19 podría ayudar a detectar pacientes que tal vez se pensaban asintomáticos, pero que tienen síntomas crónicos. Esto es solo una hipótesis y se requieren más estudios y protocolos hechos por expertos para utilizar estas manifestaciones para mejorar el control de la pandemia por SARS-CoV-2. **Figura 1**

### CONCLUSIONES

El síndrome pos-COVID-19 se define como un conjunto de síntomas multisistémicos, subagudos o crónicos, que pueden representar una disminución significativa de la capacidad funcional de los pacientes. Esto incluye manifestaciones neuropsiquiátricas, hematológicas, cardiovasculares, pulmonares y de otros aparatos y sistemas. Hay una clara relación con el síndrome pos-UCI previamente descrito en la bibliografía; sin embargo, en algunos estudios se ha reportado que la duración es mayor en el COVID-19 y que produce estos síntomas con mayor facilidad que otras enfermedades, probablemente por la tendencia de este virus a generar SIRA y sepsis. El manejo de estos pacientes es multidisciplinario, con tratamiento médico sintomático y con especial atención a la fisioterapia.



**Figura 1.** Manifestaciones del síndrome pos-COVID-19.

**Agradecimientos especiales**

A Ruth Salmun Nehmad, diseñadora de la Figura 1.

**REFERENCIAS**

1. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of

COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2020; 1-10. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.  
 2. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603. doi: 10.1001/jama.2020.12603.  
 3. Maxwell E. Living with Covid19: A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). 2020. doi: 10.3310/themedreview\_41169.  
 4. Pedersen S, Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2202-2205.



5. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billing E, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-998. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1> external icon.
6. Barker-Davies R, O'Sullivan O, Senaratne K, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54 (16): 949-959.
7. Berger J. COVID-19 and the nervous system. *J Neurol* 2020; 26 (2): 143-148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
8. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (10): 1085-1086. doi:10.1001/jamacardio.2020.2136.
9. Gawałko M, Kapton-Cieślicka A, Hohli M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *IJC Heart & Vasculature* 2020; 30: 100631.
10. Pinzon R, Wijaya V, Buana R, Al Jody A, Nunsio P. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-Analysis. *Frontiers Neurol* 2020; 11. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.
11. George P, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8 (8): 807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
12. Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 276-278. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.072.
13. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More Than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses* 2020; 45 (7): 609-22. doi: 10.1093/chemse/bjaa041.
14. Faber I, Brandão PR, Menegatti F, Bispo DDC, Maluf FB, Cardoso F. Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: A non-post-encephalitic case. *Mov Disord* 2020; 35 (10): 1721-2. doi: 10.1002/mds.28277.
15. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (7): 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
16. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Preventive Cardiol* 2020; 27 (13): 1442-1446. doi: 10.1177/2047487320932695.
17. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, Bauer KA, Zwicker I. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938.
18. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
19. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99 (6): 1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
20. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol* 2020; 190 (5): e276-e279. doi:10.1111/bjh.16950.
21. Sharma P, Uppal N, Wanchoo R, Shah H, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (9): 1948-1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
22. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 308-310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
23. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 824-828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
24. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocr Invest* 2020; 43 (7): 1027-1031. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
25. Khoo B, Tan T, A Clarke S, G Mills E, Patel B. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4434>

## Los santos patronos de las pandemias infecciosas

### The patron saints of infectious pandemics.

Guillermo Murillo-Godínez

#### ANTECEDENTES

La pandemia 2019-2020 de la enfermedad llamada COVID-19, causada por el virus llamado SARS-CoV-2 (2019-nCoV, HCoV-19, CoV-SRAG-2),<sup>1,2,3</sup> ha dado motivo para que se busquen, desde el punto de vista médico cultural, antecedentes históricos acerca de personajes intercesores entre las enfermedades pandémicas infecciosas y la divinidad. Lo anterior arroja varios resultados de interés, sucedidos a lo largo de la historia médica humana.

#### ALGUNOS INTERCESORES

Sin duda, la pandemia 2019-2020, causada por un coronavirus, se asocia por afinidad lingüística con una santa que llevó un nombre similar:

**Santa Corona:** Cristiana de Siria, mártir a los 15-16 años, en Siria o Egipto, durante la persecución del emperador romano Marco Aurelio o de Antonino Pío, alrededor del año 165-175; su martirio se llevó a cabo después de ser obligada a presenciar el de su esposo Víctor. Se dice que la joven cristiana fue atada a dos palmeras curvas que finalmente destrozaron a la mártir cuando éstas se abrieron nuevamente; eso la llevó a convertirse en la mecenas de los leñadores. Es venerada, especialmente en Austria y Baviera, como la santa patrona de cazadores de tesoros y de carniceros y contra las epidemias. Una parte de sus reliquias, después de peregrinar por Egipto, Chipre, Sicilia y Otricoli (norte de Italia), se han mantenido en la Catedral de Aquisgrán (Renania del Norte-Westfalia), en el oeste de Alemania, desde el 997, llevadas por

Medicina Interna, Querétaro, Qro., México.

**Recibido:** 23 de junio 2020

**Aceptado:** 5 de diciembre 2020

#### Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez  
t1mx2167747@prodigy.net.mx

**Este artículo debe citarse como:**  
Murillo-Godínez G. Los santos patronos de las pandemias infecciosas. Med Int Méx 2022; 38 (1): 158-161.



el rey Otto (Otón) III (y otra parte fue llevada por el emperador Carlos IV a la catedral de Praga); se guardaron en una tumba debajo de una losa en la catedral hasta los años 1911-1912 cuando se colocaron en un relicario que mide 93 cm de alto y pesa 98 kg. La santa habría sido llamada así, sobre todo, por “asuntos de dinero, lotería, juegos de azar” y de “superstición”.<sup>4,5,6</sup>

Debido a que en la pandemia coronavírica 2019-2020, uno de los signos cardinales de los enfermos es la tos, su santo intercesor correspondiente es el asociado con tal manifestación clínica:

**San Blas:** San Blas de Sebaste fue un médico, obispo de Sebaste, Armenia (actual Sivas, Turquía), y mártir cristiano del siglo IV (¿316?), durante la persecución de Licinio, por mandato de Agrícola, gobernador de Capadocia. Se le invoca contra la tos y demás enfermedades de la garganta y del sistema respiratorio en general; también es santo patrono de los otorrinolaringólogos. En cuanto a las enfermedades de la garganta, su atributo le viene de que, cierto día, salvó a un niño que se ahogaba por una espina de pescado que se le había trabado en la garganta; de aquí la costumbre de bendecir las gargantas el día de su fiesta, 3 de febrero; la bendición se lleva a cabo colocando dos velas (en memoria de las que llevaron al santo cuando estaba en el calabozo), en posición de una X (cruz de San Andrés), en el cuello o en la cabeza, pronunciando las siguientes palabras: “Por intercesión de San Blas libérete Dios del mal de la garganta y de cualquier otro mal”.<sup>4,7</sup>

**San Gil:** San Gil o San Egidio abad fue un cenobita del siglo VI, originario de Atenas. Vivió como ermitaño cerca de Marsella, próximo a la desembocadura del Ródano, hasta que fue descubierto y ordenado sacerdote; luego fue abad de un convento y murió un 1 de septiembre, fecha en que se celebra su fiesta. Su tumba en el

convento que gobernó fue destruida durante la cruzada contra los albigenses. Es invocado contra la peste, para hacer una buena confesión, y como protector de los tullidos, mendigos y herreros. En Inglaterra había 160 parroquias dedicadas a él. Juan Lygdate, un monje poeta de Bury, le invocaba así en el siglo XV: “Gil, santo protector de pobres y lisiados, consuelo de los enfermos en su mala muerte, refugio y escudo de los necesitados, patrocinio de los que miran a la muerte, por ti, los moribundos vuelven a la vida...”.<sup>4,7</sup>

**San Caralampio:** San Caralampio fue un obispo de Asia Menor, martirizado por Luciano y decapitado junto con dos lictores convertidos, en el año 202, cuando tenía 113 años. Los municipios de Comitán y Altamirano, Chiapas, comenzaron a darle culto en 1850. Durante una epidemia, solo la región de Comitán más cercana a un rancho donde había una imagen del santo no padeció la enfermedad. Se le invoca contra las epidemias, los “aires contagiosos” y los terremotos. Así dice una oración dirigida a él: “Caralampio, varón santo, hoy te llaman tus devotos. Si de Dios mereces tanto, líbranos de terremotos y del volcán y su espanto. Caralampio, victorioso del satánico furor, del aire y mal contagioso sé nuestro libertador”.<sup>4,7</sup>

**Santa Rosalía:** Virgen y eremita, nació en Sicilia (o en Palermo), Italia, hacia el año 1140, de origen noble (hija de Sinibaldo, descendiente de Carlomagno). Se fue a vivir al monte Pellegrino (del peregrino) para hacer penitencia. Murió el 4 de septiembre de 1170 y su cuerpo solo fue descubierto hasta el 15 de julio de 1624, y trasladado a la catedral de Palermo. Es defensora contra enfermedades y pestes, debido a que en 1625, estando Palermo y Sicilia presas de la peste, sacaron en procesión de penitencia su cuerpo y luego se vieron libres de dicha epidemia.<sup>4,8,9</sup>

**San Sebastián:** Militar romano y mártir cristiano del siglo III (¿288?). Nació en Narbona de la Ga-

lia. Por la intercesión de San Sebastián, la ciudad de Roma fue liberada de una gran epidemia en el año 680. Desde mediados del siglo XIV, con motivo de la peste negra, la popularidad de este santo creció.<sup>4,7</sup>

**San Roque:** San Roque fue un santo francés, nacido en Montpellier, hijo del gobernador de esa ciudad; patrono contra las epidemias, pues auxilió a los enfermos durante la peste de 1315, en varias ciudades de Italia, enfermedad que luego contrajo estando en Piacenza, y por la que sufrió el rechazo en el mismo hospital donde había ayudado. Se curó pero quedó desfigurado y se fue de su patria por ocho años; de vuelta nadie lo reconoció y lo acusaron de espía, siendo encarcelado por cinco años hasta su muerte. Junto a su cuerpo se encontró una tablilla que decía: “Quien le implore se librará de la peste”. También se le invoca contra las enfermedades de las rodillas.<sup>4,7,10</sup>

**San Antonio:** Llamado también San Antonio el Grande, San Antonio Abad, San Antonio del desierto, San Antonio el ermitaño, o San Antonio el Cenobita. Nació en Queman o Como (Come o Coma) (al sur de El Cairo) hacia el año 255, murió en la Tebaida (Kolzim), el 17 de enero de 356. En el año 561 se encontró su sepultura, y sus restos peregrinaron por Alejandría, Constantinopla, hasta llegar a la iglesia de St-Julien, en Arles, Francia, en 1491. Se le invoca contra los contagios, y las enfermedades de la piel (llamándose “fuego de San Antonio”, a la erisipela; se le asignan entre otros atributos, llamas de fuego).<sup>6-9,11</sup>

## EPÍLOGO

Hay muchos otros santos y santas considerados intercesores contra las pandemias infecciosas, como: Bruno, Francisco Xavier, Valentín, Jorge, Quirino de Neuss, Edmundo, Acacio, Bárbara, Catarina de Alejandría, Cristóbal, Ciriaco, Dio-

nio de París, Erasmo, Eustaquio, Margarita, Pantaleón, Vito, Catalina de Siena, Rita de Cascia, Luis Gonzaga, Francisco y Jacinta Marto, Lázaro de Betania, Genoveva de París, Gregorio Magno, Ladislao de Hungría, Francisco de Asís, Nicolás de Tolentino, Juan Nepomuceno, Francisco de Borja, Carlos Borromeo, etc.<sup>9,12-15</sup>

Para los creyentes, el cese de las pandemias infecciosas, en algunos casos, se ha debido no a la intervención de intercesores, sino a la acción directa de Dios; por ejemplo, la peste negra en Marsella, Francia, iniciada en 1720, y que cobró la vida de mil personas, se afirma que cesó en septiembre de 1722, solo cuando la ciudad fue consagrada al Sagrado Corazón de Jesús; dicha consagración se llevó a cabo a instancias de la Venerable Anne-Madeleine Remuzat, y la obediencia del Obispo de Marsella, Mons. Henri de Belsunce.<sup>16</sup>

## REFERENCIAS

1. Navarro F. Glosario inglés-español de siglas inglesas coronaviricas (<https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/glosario-ingles-espanol-de-siglas-inglesas-coronaviricas.html>) (consultado el 01-06-2020).
2. Navarro F. Glosario de siglas coronaviricas en español (<https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/glosario-de-siglas-coronaviricas-en-espanol.html>) (consultado el 01-06-2020).
3. Saladrigas MV, Navarro FA, Gómez PP. Glosario de covid-19 (EN-ES) (<https://www.tremedica.org/area-de-socios/glosarios/glosario-de-covid-19-en-es/>) (consultado el 01-06-2020).
4. Grandes intercesores para tiempos de coronavirus. El Observador de la Actualidad (Querétaro, Qro.) 2020 mar. 22;(1289): 5.
5. López MD. ¿Existe Santa Corona, mártir y patrona de las epidemias resistentes? infoCatólica 2020 mar. 28 (<https://www.infocatolica.com/?t=noticia&cod=37288>) (consultado el 02-06-2020).
6. Shauber V, Schlinder HM. Diccionario ilustrado de los santos. Grijalbo Mondadori, Barcelona, 2001: *passim*.
7. Thurston H, Attwater D. Vidas de los santos de Butler. Collier's International-John W. Clute, México, 1968: *passim*.
8. De Paula MF. Flos Sanctorum de la familia cristiana. Edit. Santa Catalina, Buenos Aires, 1943: *passim*.



9. Englebert O. La flor de los santos o vida de santos para cada día del año. Librería parroquial de Clavería, México, 1985: *passim*.
10. La peste negra, una plaga que cambió al mundo en: Historia de las enfermedades infecciosas. Europa Press Comunicaciones.
11. Parra ST. Diccionario de los Santos. Historia, atributos y devoción popular. Ediciones Paulinas, México, 2011: *passim*.
12. González AM. ¿Cuáles son los mejores santos a los que rezar en tiempos de coronavirus?. Vida Nueva digital 2020 mar. 11. (<https://www.vidanuevadigital.com/2020/03/11/cuales-son-los-mejores-santos-a-los-que-rezar-en-tiempo-de-coronavirus/>) (consultado el 22-06-2020).
13. Palacios K. Santos a quiénes rezar en tiempos del coronavirus. Milenio 2020 mar. 24 (<https://www.milenio.com/cultura/coronavirus-mexico-santos-rezar-pandemia-covid-19>) (consultado el 22-06-2020).
14. Rosero C-T. Santos en tiempos de epidemias. Nuestra Voz 2020 abr. 1 (<https://nuestra-voz.org/santos-en-tiempos-de-epidemias/>) (consultado el 22-06-2020).
15. ¿A quiénes invoca la tradición cristiana en tiempos de epidemia? Religión digital ([https://www.religiondigital.org/cultura/invoca-tradicion-cristiana-tiempos-epidemia\\_0\\_2213778608.html](https://www.religiondigital.org/cultura/invoca-tradicion-cristiana-tiempos-epidemia_0_2213778608.html)) (consultado el 22-06-2020).
16. Klemond S. Sagrado Corazón de Jesús: ¿Sabías que la primera consagración fue para detener una plaga? Aciprensa 2020 jun. 19.

#### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4871>

## ¿Qué estamos haciendo por una medicina basada en los problemas de la comunidad?

### What are we doing for a medicine based on community problems?

Alain R Rodríguez-Orozco

#### Resumen

La formación médica en el país ha favorecido tradicionalmente la adquisición de competencias clínicas y habilidades para la medicina institucionalizada y para los consultorios privados, pero se han desatendido las cambiantes demandas de salud de la comunidad, necesarias para organizar una medicina más justa y equitativa. Este artículo plantea una reflexión sobre la necesidad de realizar prácticas de medicina comunitaria como parte de la formación en pregrado y posgrado.

**PALABRAS CLAVE:** Medicina comunitaria; habilidades clínicas; competencias clínicas.

#### Abstract

Medical training in the country has traditionally favored the acquisition of clinical competencies and skills for institutionalized medicine and for private practices, but the changing health demands of the community, necessary to organize a fairer and more equitable medicine, have been neglected. This article raises a reflection on the need to carry out community medicine practices as part of undergraduate and graduate training.

**KEYWORDS:** Community medicine; Clinical skills; Clinical competencies.

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

**Recibido:** 26 de octubre 2020

**Aceptado:** 5 de diciembre 2020

#### Correspondencia

Alain R Rodríguez Orozco  
alain.rodriguez@umich.mx

**Este artículo debe citarse como:** Rodríguez-Orozco AR. ¿Qué estamos haciendo por una medicina basada en los problemas de la comunidad? Med Int Méx 2022; 38 (1): 162-164.



Es un aspecto esencial, la pertinencia social, concretada en el vínculo real de todo programa en ciencias de la salud con problemas nacionales o regionales relevantes; por eso la enseñanza de la medicina exige un enfoque contextualizado para encontrar respuestas relacionadas con el desarrollo de las competencias profesionales para los cambiantes problemas de salud y las exigencias de cada comunidad.<sup>1</sup>

Trasladar los retos de la medicina de las aulas a la práctica comunitaria continúa siendo un problema no resuelto que debe empezar a abordarse desde el pregrado con la incorporación más temprana de los estudiantes a la práctica en comunidades, al tiempo que se cursan las primeras materias del área sociomédica. Medicina familiar es la residencia que más dedica horas de aprendizaje a la práctica comunitaria, pero vale la pena que se consideraran estancias en comunidades y en unidades de atención primaria para todos los residentes de pediatría, ginecología y obstetricia y medicina interna porque es importante que apliquen en forma temprana sus aprendizajes en prevención y promoción de salud y desarrollen las habilidades para reconocer los problemas y riesgos a la salud en el medio natural del paciente y su familia y no solo reciban formación para el trabajo en hospitales y clínicas especializadas. Esto es más importante si consideramos que muchos de ellos se desempeñarán en la práctica extrahospitalaria principalmente y que su formación durante la residencia en competencias suele ser débil en aspectos de medicina comunitaria, alejados del contexto social que alimenta a la enfermedad.

Cuando se han evaluado las competencias clínicas en alumnos de internado de medicina a través de un examen clínico objetivo estructurado, el cual, a diferencia de los exámenes convencionales permite “sistematizar e integrar el conocimiento y aprovechar sus habilidades

para obtener un cuadro integral de su visión de la práctica clínica”, se han encontrado serias deficiencias en varias áreas, entre ellas comunicación e interrogatorio médico.<sup>2</sup> El internado de pregrado resulta una práctica indispensable para que los alumnos “apliquen, integren y consoliden los conocimientos adquiridos durante la carrera y desplieguen las competencias básicas para ejercer la práctica clínica”, y para esto debe prestarse atención al reconocimiento de los problemas en su medio familiar y social, por lo que constituye un eslabón necesario la práctica de los saberes en la comunidad y también la adquisición en ésta de nuevos aprendizajes que contribuirán a modelar una concepción de la medicina más justa y equitativa.<sup>3</sup>

Una de las preocupantes deficiencias en egresados de medicina es su débil formación en humanidades médicas y las escasas habilidades para la comunicación, situaciones que pudieran mejorar con un acercamiento temprano de nuestros estudiantes a las comunidades y con la adecuación de los programas de servicio social y de pre y posgrado a las demandas de salud de éstas, que suelen ser específicas, por ejemplo, para los que viven en condiciones de pobreza y para los que viven en las grandes ciudades con múltiples factores de riesgo inherentes a la sobrepoblación y las condiciones de trabajo que imponen las actuales prácticas de mercado.

Un aspecto enriquecedor de las estancias en comunidades y unidades de atención primaria rurales es el aprendizaje y contextualización de las prácticas de la medicina tradicional, el acercamiento y humanización del acto médico considerando las carencias y los recursos que dispone la comunidad para la mejora de la salud familiar y la educación médica a la comunidad basada en la atención a factores de riesgo, como adicciones, promiscuidad, trastornos de conducta y trastornos nutricionales.

El servicio social debe realmente convertirse en la primera y necesaria actividad formativa para la inmersión de nuestros alumnos en la práctica médica comunitaria, pero, a diferencia de lo que actualmente se hace, debe buscarse que los alumnos de servicio social mejoren sus habilidades para la interacción social, comprendan y participen en las actividades de las comunidades, no solo las relacionadas con la salud, y estén dispuestos a aprender de las prácticas de medicina tradicional y la medicina alternativa, no desde la soberbia y la desacreditación, sino desde la complementariedad a su formación y finalmente que entiendan la salud como un hecho cultural. Imaginemos a nuestros alumnos de servicio social y residentes dirigiendo en la comunidad talleres de orientación nutricional o en medio de emergencias sanitarias participando en cursos para producir jabones o soluciones para desinfectar, participando en pláticas sobre usos de plantas medicinales junto a curanderos de la comunidad, realizando actividades para fomentar el autocuidado y el apoyo de la familia a pacientes con enfermedades crónicas. Esto último no debe ser un deber exclusivo del médico familiar. Esta riqueza de conocimientos no suele ser aportada por la formación en los hospitales.

México es un país con cerca de cinco siglos de experiencia en el aprendizaje y práctica de los saberes médicos en las comunidades. Los habitantes de éstas participaron en la construcción, mantenimiento y funcionamiento de las primeras edificaciones que funcionaron como centros para la sanación, como los hospitales pueblo del siglo XVI y los hospitales dirigidos por religiosos hasta que éstos se convirtieron en hospitales civiles en el siglo XIX. En la Nueva España tanto la medicina occidental como la tradicional se practicaban y muchos médicos reconocieron y usaron materia médica aprendida de curanderos tradicionales y maestros de la herbolaria. ¿Era más social la concepción de la medicina de Fray Juan de San Miguel en el siglo XVI que la

de la medicina que ahora pretendemos ejercer, no aprovechando los saberes de las comunidades? ¿Cuánto más estamos dispuestos a perder en nuestra formación profesional y en valores cuando como médicos permanecemos alejados del medio en el que se expresa la enfermedad, la comunidad? ¿Qué estamos haciendo por las personas que viven en la pobreza y en comunidades con pocos recursos, por aquellos que viven en condiciones de inseguridad alimentaria y con dietas muy poco diversas?

Deben ser objetivos reales de las prácticas comunitarias de internos y residentes el fomento de la disciplina en el autocuidado y debe entrenarse a nuestros alumnos para interaccionar mejor con la gente de cualquier estrato social, debemos enseñarlos a aprender de los saberes de las comunidades rurales, a conocer y perfeccionar las prácticas de la medicina tradicional y la herbolaria, porque desgraciadamente en nuestras facultades no estamos contribuyendo lo necesario para formar un hombre lo suficientemente próximo a las necesidades de los sectores más vulnerables, ni hemos actualizado los planes de estudio a una medicina que requiere ser cada vez más comunitaria y participativa, con mucho más insistencia en educación, prevención y promoción de salud y seguimos priorizando la formación de médicos para el hospital y para las consultas privadas, pero no para las comunidades.

## REFERENCIAS

1. Manzo-Rodríguez L, Rivera-Michelena CN, Rodríguez-Orozco A R. La educación de posgrado y su repercusión en la formación del profesional iberoamericano. *Educ Med Super* 2006; 20 (3).
2. Tapia-Villanueva RM, Núñez-Tapia RM, Syr Salas-Perea R, Rodríguez-Orozco AR. El examen clínico objetivo estructurado como herramienta para la evaluación de competencias clínicas del internado de pregrado. *Educ Med Super* 2008; 22 (1).
3. Tapia Villanueva RM, Núñez-Tapia RM, Syr Salas-Perea R, Rodríguez-Orozco AR. The undergraduate medical internship and the clinical competences: Mexico in the Latin American context. *Educ Med Super* 2007; 21 (4).



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4889>

## El par humanización-deshumanización en el cine y la práctica clínica. *La forma del agua* de Guillermo del Toro

The humanization-dehumanization pair in film and clinical practice. *The shape of water* by Guillermo del Toro.

Alain R Rodríguez-Orozco

*“Quien con monstruos lucha, cuide de convertirse a su vez en monstruo. Cuando miras largo tiempo a un abismo, el abismo también mira dentro de ti”*

F NIETZSCHE

### Resumen

Una estética de monstrificación del humano y humanización del monstruo en la película *La forma del agua* de Guillermo del Toro nos permite hacer reflexiones sobre la humanización-deshumanización del acto médico.

**PALABRAS CLAVE:** Humanización; deshumanización; estética.

### Abstract

An aesthetic of monstrification of the human and humanization of the monster in the film *The Shape of Water* by Guillermo del Toro allows us to reflect on the humanization-dehumanization of the medical act.

**KEYWORDS:** Humanization; Dehumanization; Aesthetic.

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

**Recibido:** 7 de noviembre 2020

**Aceptado:** 10 de marzo 2021

### Correspondencia

Alain R Rodríguez Orozco  
alain.rodriguez@umich.mx

**Este artículo debe citarse como:** Rodríguez-Orozco AR. El par humanización-deshumanización en el cine y la práctica clínica. *La forma del agua* de Guillermo del Toro. Med Int Méx 2022; 38 (1): 165-166.

Humanización y deshumanización constituyen un par dialéctico sobre el que se ha escrito mucho. El arte, la filosofía, la medicina y la novela han sido desbordados por esta temática. En esta reflexión queremos proponer como ejemplo la representación del conflicto humanización-deshumanización a partir de una estética de monstrificación del humano y la humanización del monstruo, la cual propone Guillermo del Toro en su película *La forma del agua*. Al conflicto humanización-deshumanización nos enfrentamos desde el momento en que comenzamos la relación terapéutica con nuestros pacientes.

En *La forma del agua*, película ambientada en la época de la guerra fría, Baltimore, 1962; en un laboratorio gubernamental se recibe una criatura acuática viva, en calidad de “recurso para la investigación.” Ésta transita de anfibio humanoide (más cercano a la imagen de un monstruo, incomprendido, cosificado) a la de un hombre anfibio (más próxima cada vez al lado humano), dejando así iluminar rasgos de una aparente reprimida humanidad, en la que profundiza a medida que desarrolla su relación con Elisa, una empleada de limpieza del mismo laboratorio. En cambio, quienes lo maltratan y experimentan con él revelan con el devenir de la película lo monstruoso del hombre cuando se aleja de los valores éticos y humanos. La consolidación de un romance entre Elisa y la criatura no se establece a través de la palabra, sino de señas, imágenes, sonidos y también contacto físico. Dos seres de especies distintas

notan que los une la ausencia de voz y el gusto por la música, y logran consolidar una relación en la que aportan su parte complementaria. En la relación médico-paciente también uno es el necesario complemento del otro para establecer la relación terapéutica. Buscar lo que nos une y complementa y aprovecharlo en la relación interpersonal es una buena estrategia para lograr la tolerancia y el equilibrio en la comunicación.

En medicina la relación entre el que investiga y el sujeto de investigación es ante todo una relación entre “humanos equivalentes”. Tan valioso es el científico como la persona investigada. Con el positivismo se desarrolló la idea de la cosificación del sujeto de la investigación y el hombre transformado en objeto de ésta fue visto con el fin prioritario de responder a la pregunta de investigación. Sucede que tanto en la consulta médica como en la investigación en humanos, la comunicación es enriquecedora en ambos sentidos y la mirada piadosa y comprensiva del médico y el interés por apoyar al paciente recibe como retroalimentación el agradecimiento de éste y su participación enriquecedora en el proceso terapéutico. En cambio, el poco interés y la cosificación del paciente por parte del primero también puede recibir como respuesta la desconfianza, la incomodidad, la frustración y la insatisfacción del segundo. Enfrentar este conflicto humanización-deshumanización requiere esforzarnos por mejorar la calidad de la comunicación y por entender y modular nuestras emociones, y no es tarea fácil, pero mejorar en estos aspectos suele ser altamente gratificante.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.5867>

## Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19

### Polymerized type I collagen as a potential treatment against COVID-19.

Luis Del Carpio-Orantes

#### Resumen

En este documento se hace una breve recopilación de los tratamientos actuales, enfocándonos en un fármaco mexicano, de la industria mexicana, que ha llamado la atención como potencial tratamiento del COVID-19 en sus formas moderadas a severas, debido a su eficacia antiinflamatoria que se ha demostrado coadyuva al tratamiento de las formas que cursan con tormenta de citocinas, por lo que hacemos una recapitulación de las principales investigaciones al respecto.

**PALABRAS CLAVE:** Neumonía; COVID-19; tormenta de citocinas; colágeno tipo I.

#### Abstract

In this document we make a brief compilation of current treatments, focusing on a Mexican drug, from the Mexican industry, which has attracted attention as a potential treatment of COVID-19 in its moderate to severe forms, due to its anti-inflammatory efficacy that is it has been shown to contribute to the treatment of the forms that occur with cytokine storm, so we make a recapitulation of the main research in this regard.

**KEYWORDS:** Pneumonia; COVID-19; Cytokine storm; Collagen type I.

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital General de Zona 71, Instituto  
Mexicano del Seguro Social, Veracruz,  
México.

**Recibido:** 27 de junio 2021

**Aceptado:** 6 de julio 2021

#### Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes  
neurona23@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Del Carpio-Orantes L. Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (1): 167-170.

Tras haberse cumplido más de un año de padecer la pandemia de COVID-19, habiéndose identificado a su agente etiológico denominado SARS-CoV-2, su fisiopatología, así como estrategias de diagnóstico molecular, antigénica y de anticuerpos, con más de 180 millones de casos y casi 4 millones de defunciones, se han tenido dificultades importantes para encontrar un tratamiento eficaz, pasando por muchos fármacos con indicación *off label* (medicamentos prescritos en condiciones distintas de las autorizadas, es decir, utilizados para un uso no reflejado en su ficha técnica) favorecida por el entorno pandémico agresivo y las múltiples defunciones reportadas: sin embargo, hoy día aún sin un tratamiento específico.<sup>1,2</sup>

Los pocos medicamentos que han demostrado utilidad, después de un gran análisis de la información y tras estudios controlados con distribución al azar, así como revisiones sistemáticas y metanálisis, son: dexametasona y enoxaparina (favorecidos por el estudio *Recovery* que excluyó a azitromicina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y plasma convaleciente); muy cuestionables los antivirales, con aparente eficacia del remdesivir, y demostrándose que otros como oseltamivir, lopinavir/ritonavir y antibióticos pueden agregar morbilidad y mortalidad en casos no severos, por lo que no se recomiendan actualmente de forma rutinaria.<sup>3-6</sup>

Otros fármacos que en un principio parecían tener efectividad han sido desplazados incluso por sus mismas farmacéuticas por no encontrarse indicación plena que avale la disminución de la mortalidad de los pacientes, aunque hayan mejorado otras variables, como los días de cama, evitar intubación o el requerimiento de aminas en pacientes críticamente enfermos, etc., tal es el caso de tocilizumab e ivermectina, aunque tocilizumab volvió a posicionarse después del análisis del estudio *Recovery*, demostrando disminuir la mortalidad.<sup>7,8,9</sup>

Recientemente se publicaron algunas experiencias con medicamentos con indicación *off label*, como ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib, que son inhibidores de las vías de janus (JAK1 y JAK2) que disminuyen las citocinas proinflamatorias; sin embargo, con riesgos de inmusupresión que podrían condicionar infecciones agregadas que incrementan la morbilidad y mortalidad a los pacientes, principalmente aunado a otros inmunosupresores, como los esteroides, por lo que su administración debe ser estrictamente supervisada.<sup>10,11,12</sup>

Otro fármaco que al parecer tiene utilidad demostrada en un estudio canadiense es la colchicina, que demostró utilidad al impedir la progresión a formas severas de la enfermedad (estudio *Colcorona*).<sup>13</sup>

En forma reciente surgió en uno de los institutos más prestigiosos de México un protocolo con un fármaco denominado colágeno polivinil pirrolidona o colágeno polimerizado tipo I (Fibroquel®, Aspid), que por sus propiedades vistas en enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, osteoartritis) contra la inflamación mediada por inmunidad ha destacado como potencial tratamiento contra el COVID-19.<sup>14</sup>

La dosis propuesta es de 3 mL al día vía intramuscular, del día 1 al 3 y de 1.5 mL diarios del día 4 a 7, siendo un ciclo de tratamiento de 7 días, que en casos severos o persistentes pueden ampliarse a dos ciclos; se ha prescrito en casos de neumonías inflamatorias secundarias a COVID-19, aprovechando sus diversas propiedades que son:

- Modular negativamente la expresión de la IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-17, Cox-1 y moléculas de adhesión leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1).<sup>15,16</sup>
- Incrementa sensiblemente los mediadores y mecanismos moduladores de la inflama-



ción (expresión de IL-10 y el número de células T reguladoras) y disminuye la fibrosis tisular, sin producir efectos adversos.<sup>17</sup>

Debido a estas propiedades se ha teorizado que dada su acción sistémica, pudiera tener algún efecto en la regulación negativa de la expresión de la tormenta de citocinas proinflamatorias, en el número de células T efectoras Th1, Th17, Th22, de moléculas de adhesión leucocitaria; e incrementar la de IL-10 y el número de células T reguladoras, lo que puede derivar en importantes beneficios para el tratamiento de la fase hiperinflamatoria y probablemente en el síndrome de dificultad respiratoria aguda que muestran los pacientes con COVID-19 leve a grave, con un perfil de bioseguridad carente de efectos adversos severos.<sup>18,19</sup>

El estudio más vigoroso al respecto fue registrado en *clinicaltrials.gov* bajo el número NCT04517162, siendo un estudio con distribución al azar, controlado con placebo, que demuestra que el colágeno polimerizado de tipo I reduce las concentraciones de citocinas y otras sustancias proinflamatorias (IP-10, IL-8, M-CSF e IL-Ra), manifestando clínicamente menor tiempo de síntomas, mejoría en la saturación de oxígeno y menor mortalidad.<sup>8,20</sup>

Existen otras dos experiencias en pacientes ambulatorios que son estudios retrospectivos y descriptivos, uno realizado en la Ciudad de México y otro en Veracruz, México, que demuestran mejoría en los índices de oxigenación y marcadores de inflamación que repercuten en disminución de la mortalidad con la administración de colágeno polimerizado tipo I en pacientes afectados de neumonía moderada por COVID-19, sin reportarse eventos adversos graves.<sup>21,22</sup>

Consideramos que, pese a que se necesitan más estudios con distribución al azar y controlados,

la experiencia mexicana con este fármaco mexicano es un aliciente en la lucha contra el COVID-19 y un intento prometedor de encontrar un tratamiento eficaz que disminuya la mortalidad de esta pandemia, siendo importante darlo a conocer a nivel nacional e internacional.

## REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L, González-Segovia O, Mojica-Ríos F, Suárez-Mandujano MP y col. Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. *Med Int Méx* 2020; 36 (4): 585-595. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327>.
2. González-Vázquez C, López-Guzmán J. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. *Index de Enfermería* 2017; 26 (4): 292-294.
3. RECOVERY Collaborative Group, Horby 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; *NEJMoa2021436*. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020; 383 (19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thromb Haemost* 2020; 120 (12): 1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
6. Mancilla-Galindo J, García-Méndez JO, Márquez-Sánchez J, Reyes-Casarrubias RE, Aguirre-Aguilar A, Rocha-González HI, Kammar-García A. All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Observational Study. *medRxiv* 2020.10.13.20211797. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211797>.
7. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatology* 2020; 2 (10): e592. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1).
8. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/>
9. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-14>
10. Ovilla-Martínez R, Cota-Rangel X, De La Peña-Celaya JA, et al. Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana. *Rev Hematol Mex* 2020; 21 (4): 195-204.
11. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; *NEJMoa2031994*. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

12. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395 (10223): e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
13. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. COLCORONA Investigators. 13. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.01.26.21250494. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>.
14. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04517162>.
15. Furuzawa-Carballeda J, Fenutria-Ausmequet R, Gil-Espinosa V, Lozano-Soto F, Teliz-Meneses MA, Romero-Trejo C, Alcocer-Varela J. Polymerized-type I collagen for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Effect of intramuscular administration in a double blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (5): 514-20.
16. Furuzawa-Carballeda J, Kröttsch E, Barile-Fabris L, Alcalá M, Espinosa-Morales R. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (1): 83-6.
17. Furuzawa-Carballeda J, Rodríguez-Calderón R, Díaz de León L, Alcocer-Varela J. Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid arthritis synovial tissue by polymerized collagen. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 140-9.
18. Furuzawa-Carballeda J, Ortiz-Ávalos M, Lima G, Jurado-Santa Cruz F, Llorente L. Subcutaneous administration of polymerized type I collagen downregulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor-β1 expression, and increases Foxp3-expressing cells in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37 (6): 599-609.
19. Furuzawa-Carballeda J, Rojas E, Valverde M, Castillo I, Díaz de León L, Kröttsch E. Cellular and humoral responses to collagen-polyvinylpyrrolidone administered during short and long periods in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81 (11): 1029-35.
20. Méndez-Flores S, Priego-Ranero A, Azamar-Llamas, D, et al. Effect of polymerized type I collagen in hyperinflammation of adult outpatients with symptomatic COVID-19: a double blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *MedRxiv* 2021.05.12.21257133. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257133>.
21. Hilda ACRMD. Safety and efficacy of Fibroquel® (polymerized type I collagen) in adult outpatients with moderate COVID-19: an open label study. *J Anesth Crit Care Open Access* 2021; 13 (2): 101-108. DOI: 10.15406/jaccoa.2021.13.00478.
22. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Sánchez-Díaz JS, et al. Use of Fibroquel® (polymerized type I collagen) in patients with hypoxemic inflammatory pneumonia secondary to COVID-19 in Veracruz, Mexico. *J Anesth Crit Care Open Access* 2021; 13 (1): 69-73. DOI: 10.15406/jaccoa.2021.13.00471.

### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3980>

## Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio

Resistan hypoglycemia and severe metabolic acidosis due to type B hyperlactatemia secondary to fructose 1-6 biphosphatase (FBPase) deficiency in a patient with circulatory shock.

Otoniel Toledo-Salinas,<sup>1</sup> Israel Moreno-López,<sup>1</sup> Ignacio Alberto Méndez-de Jesús,<sup>2</sup> Misael Facundo-Bazalua,<sup>2</sup> Hilda María Hernández-Ortega,<sup>2</sup> José Ángel Baltazar-Torres<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa (FBPasa) es un error innato del metabolismo diagnosticado en la infancia mediante reacción en cadena de la polimerasa con un cuadro clínico caracterizado por hiperventilación, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia. Si bien se encuentra en la bibliografía la descripción de la deficiencia de FBPasa principalmente en pacientes pediátricos, hasta donde se sabe no existen reportes de pacientes adultos con este error innato del metabolismo que manifiesten crisis de hipoglucemia resistente, acidosis metabólica severa, hiperlactatemia tipo B, dificultad respiratoria y choque circulatorio hipovolémico que amerite ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 20 años de edad con deficiencia de FBPasa complicada con acidosis metabólica severa secundaria a hiperlactatemia tipo B y choque circulatorio.

**CONCLUSIONES:** En México no se cuenta con reportes epidemiológicos de los pacientes con deficiencia de FBPasa y la bibliografía es escasa o nula con respecto a estos pacientes en la vida adulta. La hipoglucemia resistente y recurrente acompañada de acidosis metabólica severa de anión gap elevado e hiperlactatemia tipo B es una condición clínica que pone en riesgo la vida, se asocia con errores innatos del metabolismo y requiere un manejo exhaustivo en la unidad de cuidados intensivos.

**PALABRAS CLAVE:** Fructosa; hiperlactatemia; acidosis metabólica.

### Abstract

**BACKGROUND:** Fructose 1-6 biphosphatase (FBPase) deficiency is an innate error of metabolism diagnosed in childhood by polymerase chain reaction with a clinical picture characterized by hyperventilation, hepatomegaly, hypoglycemia, severe metabolic acidosis and hyperlactatemia. Although it is found in the literature the description of cases of FBPase deficiency mainly in pediatric patients, to where best we know there are no reports of adult patients with this innate error of metabolism

<sup>1</sup> Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva

<sup>2</sup> Médico residente de primer año en Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

UMA Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

**Recibido:** 21 de febrero 2020

**Aceptado:** 31 de julio 2021

### Correspondencia

Ignacio Alberto Méndez de Jesús  
ignacio.mendez.300@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Toledo-Salinas O, Moreno-López I, Méndez-de Jesús IA, Facundo-Bazalua M, Hernández-Ortega HM, Baltazar-Torres JA. Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio. Med Int Méx 2022; 38 (1): 171-178.

presenting refractory hypoglycemia crisis, severe metabolic acidosis, hyperlactatemia type B, difficulty breathing and hypovolemic circulatory shock meriting admission to an intensive care unit.

**CLINICAL CASE:** A 20-year-old male patient with FBPase deficiency complicated by severe metabolic acidosis secondary to type B hyperlactatemia and circulatory shock.

**CONCLUSIONS:** In Mexico there are no epidemiological reports of patients with FBPase deficiency and the bibliography is scarce or non-existent regarding these patients in adult life. Recurrent resistant hypoglycemia accompanied by severe elevated anion gap metabolic acidosis and type B hyperlactatemia is a life-threatening clinical condition associated with inborn errors of metabolism and requires comprehensive management in the intensive care unit.

**KEYWORDS:** Fructose; Hyperlactatemia; Metabolic acidosis.

## ANTECEDENTES

La deficiencia de fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPasa) es un error innato del metabolismo de la gluconeogénesis y glucogenólisis poco frecuente con herencia autosómica recesiva; la FBPasa es una enzima reguladora crítica que convierte la fructosa 1,6-bifosfato a fructosa-6-fosfato y fosfato inorgánico. Los pacientes con deficiencia de FBPasa dependen de la ingesta de glucosa y la descomposición de glucógeno para mantener la normoglucemia. La incapacidad de convertir el ácido láctico o el glicerol en glucosa conduce a hipoglucemia y acidosis láctica, el cuadro clínico fue reconocido por primera vez en 1970 por Baker y Winegrad.<sup>1</sup> En la mayoría de los pacientes con deficiencia de FBPasa ésta se detecta antes de los 6 meses de edad, la manifestación neonatal se distingue por hiperventilación, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia.<sup>2</sup> La manifestación es en la edad pediátrica, el pronóstico es bueno ya que el paciente puede llevar una vida normal con un diagnóstico temprano; sin embargo, hasta donde sabemos, la forma de manifestación en la edad adulta de este error innato del metabolismo y su

tratamiento como paciente críticamente enfermo no se ha descrito en la bibliografía.<sup>3</sup>

## Epidemiología

La deficiencia de FBPasa tiene una frecuencia de 1-9/130,000 recién nacidos. La mitad de los casos se manifiesta durante el periodo neonatal. La aparición de glicerol o glicerol 3 fosfato en la orina es característico de esta enfermedad.<sup>4</sup>

## Causa

La FBPasa es una enzima codificada por dos genes, FBP1 y FBP2. El gen FBP1 (fructosa 1 bifosfatasa), situado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3), codifica la fructosa 1-6 bifosfatasa. Los problemas derivados de la deficiencia de FBPasa se deben a mutaciones localizadas en el gen FBP1.<sup>5</sup>

## Fisiopatología

La enzima fructosa 1-6 bifosfatasa hepática cataliza la reacción de la gluconeogénesis que convierte la fructosa 1,6 bifosfato a fructosa 6



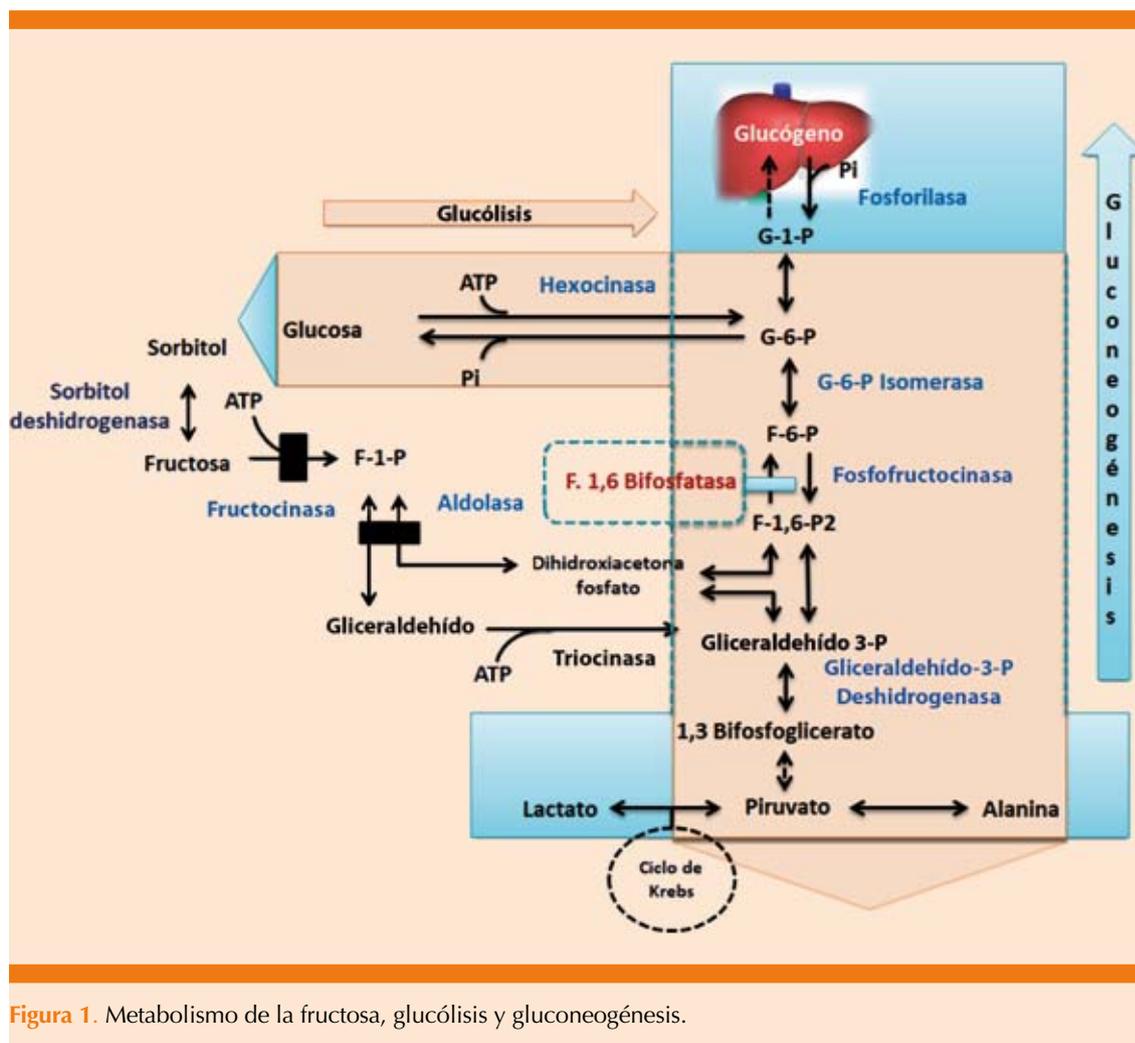
fosfato y un fosfato inorgánico, es unidireccional y crítica para la generación de glucosa. Al no realizar la síntesis de glucosa por medio de la gluconeogénesis se activa la  $\beta$  oxidación y la formación de cuerpos cetónicos, lo que resulta en acidosis metabólica, hiperlactatemia e hipoglucemia.<sup>4</sup>

### Fisiopatología

La fisiopatología de este padecimiento se muestra en la **Figura 1**.

### Cuadro clínico

La deficiencia de FBPasa afecta a niños de 3 a 4 meses de edad, con manifestaciones que incluyen hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica. Los episodios son desencadenados por condiciones catabólicas, como el ayuno por más de 8 a 10 horas, la ingesta de fructosa, sorbitol, glicerol y enfermedades infecciosas febriles.<sup>4</sup> La mitad de los casos de deficiencia FBPasa se manifiesta en los primeros 4 días de vida, caracterizados por hipoglucemia,



**Figura 1.** Metabolismo de la fructosa, glucólisis y gluconeogénesis.

hipotonía muscular, hepatomegalia moderada e hiperventilación ocasionada por la acidosis metabólica secundaria a hiperlactatemia y cuerpos cetónicos; existen episodios de irritabilidad, somnolencia o coma acompañados de anorexia y vómitos desencadenados por un episodio febril o la ingesta de grandes cantidades de fructosa ( $\geq 1$  g/kg de peso corporal). No obstante, la hepatomegalia no afecta la función hepática. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad y la mayoría de los supervivientes tienen desarrollo somático y psicomotor normal. Durante los episodios agudos los paraclínicos revelan acumulación de lactato (hasta 15-25 mM) acompañada de un pH disminuido y aumento de la relación lactato/piruvato (hasta 30). Puede encontrarse hipercetonemia, pero en varios pacientes se ha informado que la cetosis es moderada o ausente, mayores concentraciones de ácidos grasos libres y de ácido úrico. El análisis urinario revela aumento de lactato, alanina, glicerol, en la mayoría de los casos, cetonas y glicerol-3-fosfato.<sup>6</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de FBP se basa en el cuadro clínico, glucemia y lactacidemia. La actividad enzimática se mide en leucocitos y el estudio del cariotipo del gen FBP1 confirma el diagnóstico.<sup>7</sup>

El diagnóstico de deficiencia de FBP debe establecerse mediante análisis molecular de ADN sobre leucocitos periféricos, si no se encuentra mutación a pesar de los hallazgos clínicos y de laboratorio sugerentes se recurre a la determinación de la actividad enzimática en una biopsia hepática. En casos sintomáticos, la actividad residual puede variar del 0 al 30%, lo que indica heterogeneidad genética del trastorno; las pruebas de carga con fructosa o las pruebas de ayuno no deben formar parte de las investigaciones iniciales. Hoy día el análisis molecular

proporciona un método de diagnóstico eficaz y preciso mediante la amplificación completa por PCR de los exones del gen FBP1 y su posterior secuenciación.<sup>7</sup>

### Tratamiento

Siempre que se sospeche una deficiencia de FBP deben administrarse cantidades adecuadas de glucosa por vía intravenosa u oral. Los episodios deben tratarse con un bolo intravenoso del 20% de glucosa seguida de una infusión continua de glucosa a alta tasas (10-12 mg/kg/min para recién nacidos) y bicarbonato para controlar la hipoglucemia y la acidosis. Se realiza un algoritmo para los diagnósticos diferenciales de anión gap elevado, como se describe en la **Figura 2**. La terapia de mantenimiento debe estar dirigida a evitar el ayuno, especialmente durante los episodios febriles. Esto involucra alimentación frecuente, ingesta de carbohidratos de absorción lenta (como el almidón crudo) y un goteo gástrico, si es necesario. Evitar el consumo de fructosa, sacarosa y sorbitol, y restringir la ingesta de grasa al 20-25% y proteína al 10% de los requerimientos energéticos.<sup>8</sup>

En cuanto a la nutrición, trabajar con un dietista metabólico es esencial para cuidar a los pacientes. Los carbohidratos complejos deben comprender la mayor parte de la dieta (60 a 70 por ciento de la ingesta total de energía). Deben evitarse el azúcar, las frutas, los jugos de frutas, el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y el sorbitol. La lactosa, galactosa, fructosa y sacarosa deben limitarse, ya que también dependen de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa para el metabolismo. Una dieta alta en proteínas no es útil para mantener la glucosa, ya que la gluconeogénesis también depende de la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato (G6P). Las vitaminas y minerales esenciales, especialmente el calcio, deben proporcionarse a través de la dieta o mediante suplementos, si es necesario.<sup>9</sup>

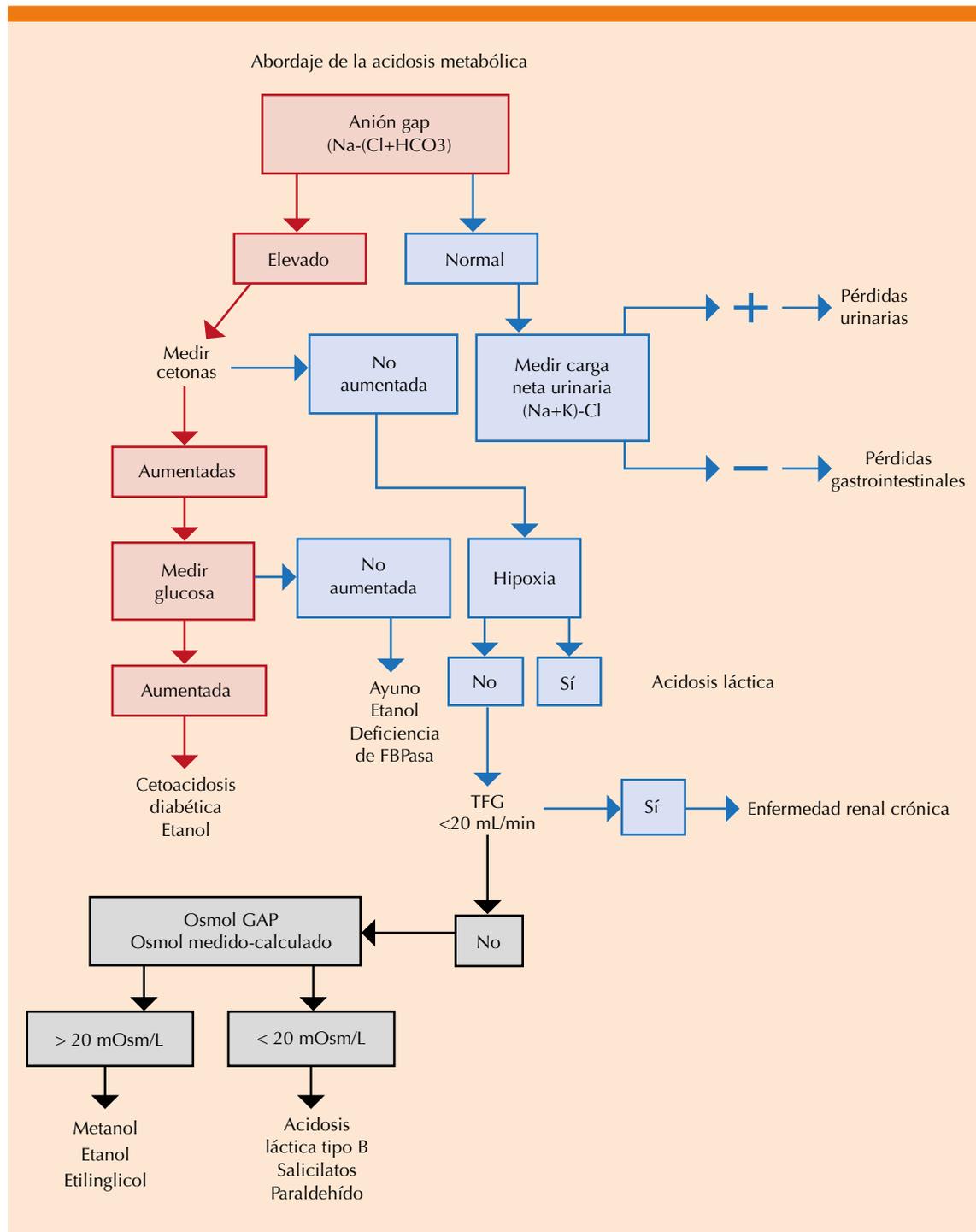


Figura 2. Abordaje de la acidosis metabólica.

### Pronóstico

La privación prolongada de glucosa conduce al fallo energético y la hipoglucemia prolongada y recurrente puede ser fatal y ocasionar graves secuelas neurológicas. El tiempo de aparición va desde meses hasta los primeros 5 años. El diagnóstico temprano de la deficiencia de FBP permite a los médicos asesorar a los pacientes y familias en cuanto a evitar el ayuno prolongado para iniciar la glucosa intravenosa con prontitud durante las enfermedades agudas junto con una ingesta oral inadecuada (por ejemplo, vómitos o diarrea severa). Sin embargo, el diagnóstico temprano de la deficiencia de FBP es muy desafiante. Requiere la sospecha clínica, por lo que el retraso del diagnóstico y los múltiples eventos de hipoglucemia pueden implicar un pronóstico sombrío.<sup>9</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años de edad sin otras enfermedades crónico-degenerativas, neoplásicas o enfermedades autoinmunitarias. Sin alergias a medicamentos, sin consumo de tabaco, alcohol u otras toxicomanías.

#### Antecedentes personales patológicos

Diagnosticado a los 4 años de edad con deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa mediante actividad enzimática en leucocitos y el estudio del cariotipo del gen FBP1. Esteatosis hepática diagnosticada mediante biopsia a los 5 años de edad, sin complicaciones.

Había tenido aproximadamente 6 hospitalizaciones por hipoglucemia resistente durante las cuales recibió tratamiento con dieta libre de fructosa y glucosa.

### Padecimiento actual

El 8 de mayo de 2018 tuvo un cuadro de neuro y adrenogluopenia caracterizado por diaforesis, taquicardia, taquipnea y somnolencia, por lo que acudió a su hospital general de zona en donde recibió tratamiento con solución glucosada hipertónica respondiendo de manera favorable, por lo que fue egresado debido a mejoría clínica.

Sin embargo, tuvo recurrencia de los síntomas, a lo que se agregó náusea, vómito, dolor abdominal difuso y deterioro en el nivel de consciencia, por lo que acudió al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza el 9 de mayo en donde persistió con dolor abdominal en epigastrio sin datos de irritación peritoneal, se le realizaron estudios paraclínicos que diagnosticaron lesión renal aguda y acidosis metabólica severa con anión gap elevado. Manifestó respiración de Kussmaul, dificultad respiratoria progresiva y mayor deterioro neurológico que requirió ventilación mecánica invasiva, por lo que se ingresó al servicio de unidad de cuidados intensivos.

A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos mostró los siguientes hallazgos a la exploración física.

Se encontró bajo sedación con propofol, RASS -4, sin datos de irritación meníngea y reflejos de tallo presentes, a nivel hemodinámico tuvo hipotensión: presión arterial media: 60 mmHg, taquicardia sinusal, llenado capilar lento mayor de 5 segundos, lactato > 15 mmol/L, requiriendo vasopresor de tipo norepinefrina a dosis de 0.09 µg/kg/minuto, en el sistema respiratorio estuvo con ventilación mecánica manteniendo una saturación por oximetría de pulso del 90%, abdomen sin datos de irritación peritoneal con



glucosa de 80 mg/dL, amilasa: 878 UI/L, TGO: 373, TGP: 156, bilirrubina total: 0.56; a nivel hídrico renal se reportó creatinina 1.56 mg/dL, uresis de 1.7 mL/kg/hora, Na: 130.8 mmol/L, K: 4.6 mmol/L, Cl: 99.3 mmol/L, gasometría pH: 6.8, pCO<sub>2</sub>: 6 mmHg, pO<sub>2</sub>: 110 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 0 mEq/L, lactato: > 15 mmol/L, BEecf: -25 mEq/L. Se encontró afebril, sin datos de sangrado a ningún nivel con hemoglobina: 16 g/dL, HTO: 49% plaquetas: 422 k/mL, leucocitos: 18.3, neutrófilos: 80%.

### Diagnóstico

Por lo anterior, se integró el diagnóstico de choque hipovolémico no oligohémico, acidosis metabólica severa con anión gap elevado, acidosis láctica tipo B, lesión renal aguda KDIGO 1 secundario a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa, se descartó como diagnóstico diferencial la cetoacidosis diabética debido a la existencia de acidosis metabólica anión gap elevado e hipoglucemia.

### Tratamiento

Por la manifestación de choque hipovolémico no oligohémico se inició tratamiento con soluciones cristaloides de tipo Hartmann calculada a 30 mL/kg al no responder a la reanimación hídrica se indicó infusión de vasopresor de tipo norepinefrina a dosis de 0.09 µg/kg/minuto, con lo que mantuvo PAM de 70 mmHg, por la existencia de acidosis metabólica severa con criterios para infusión de bicarbonato por pH < 6.9, HCO<sub>3</sub> < 10, se indicaron 100 mEq en 250 mL de solución de NaCl 0.9% IV para una hora, a pesar del tratamiento la acidosis metabólica es resistente, por lo que se colocó catéter de Mahurkar yugular medio derecho para pasar a sesión de hemodiálisis el 12 de mayo, posterior al tratamiento el paciente tuvo mejoría clínica con disminución sérica del lactato a 1 mmol/L, gasometría pH: 7.35, pCO<sub>2</sub>: 31 mmHg, pO<sub>2</sub>: 97 mmHg, HCO<sub>3</sub>:

18 mEq/L, mejoría de las concentraciones séricas de creatinina: 0.6 mg/dL con uresis presente de 1.7 mL/kg/hora, electrolitos Na<sup>+</sup>: 145 mmol/L, K<sup>+</sup>: 4 mmol/L, se retiró el vasopresor manteniendo una presión arterial media de 75 mmHg, se continuó infusión de solución glucosada al 30% manteniendo glucosa de 110-140 mg/dL. A las 48 horas se procedió a retirar de la ventilación mecánica sin complicaciones aparentes a su retiro. Se le continuó solución glucosada al 30% manteniendo concentraciones séricas de glucosa de 110-140 mg/dL, se indicó dieta sin fructosa con buena tolerancia. Se egresó del servicio de terapia intensiva por mejoría clínica a endocrinología.

### DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía, la manifestación clínica de la deficiencia de FBPassa ocurre en la etapa pediátrica de 3 a 4 meses de edad, iniciando con hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica; los episodios son desencadenados por condiciones catabólicas, como el ayuno por más de 8 a 10 horas, la ingesta de fructosa, sorbitol, glicerol y enfermedades infecciosas febriles.<sup>4</sup> La mitad de los casos de deficiencia de FBPassa ocurre en los primeros 4 días de vida, caracterizados por hipoglucemia, hipotonía muscular, hepatomegalia moderada e hiperventilación ocasionada por la acidosis metabólica secundaria a hiperlactatemia y cuerpos cetónicos. El paciente del caso comunicado inició el estado crítico en la edad adulta, no se encontraron casos similares para la comparativa del mismo en la bibliografía médica nacional, lo que hace más complicado estructurar el abordaje terapéutico de la deficiencia de FBPassa. Lo que nos apoyó al tratamiento fue que el paciente ya tenía el diagnóstico mediante actividad enzimática en leucocitos, el estudio del cariotipo del gen FBP1 y la evolución clínica, ya que sobrevino acidosis metabólica, hiperlactatemia tipo B, anión gap elevado e hipoglucemia, por lo que se

realizó el abordaje del algoritmo de la **Figura 2**. El tratamiento se indicó de acuerdo con las manifestaciones clínicas con soluciones cristaloides a 30 mL/kg, reposición de bicarbonato 1 mEq/kg e infusión continua de solución glucosada al 30% para evitar la hipoglucemia. Debido a la acidosis metabólica resistente al tratamiento con bicarbonato y la evolución a lesión renal aguda KDIGO III, el paciente requirió tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis. Las intervenciones dirigidas al cuadro clínico del paciente permitieron el retiro de la ventilación mecánica sin complicaciones. El escenario del cuadro clínico clásico esperado en una enfermedad como la cetoacidosis diabética que no concuerda por la hipoglucemia debe abordarse con el algoritmo de la **Figura 2**. La intervención oportuna y el tratamiento dirigido mejoran el pronóstico de vida del paciente.

## CONCLUSIONES

La manifestación clínica de acidosis metabólica, hiperlactatemia, cuerpos cetónicos, poliuria, deterioro neurológico y respiratorio no son exclusivos de las descompensaciones de la diabetes mellitus; debe realizarse un abordaje diagnóstico y descartar las posibles causas del cuadro clínico antes de iniciar un tratamiento, para evitar posibles complicaciones, por lo que estamos obligados a calcular anión gap, osmolaridad sérica, osmolaridad urinaria, osmol GAP y realizar un examen general de orina, electrolitos urinarios y séricos. El abordaje sistematizado de toda enfermedad nos permitirá indicar un

tratamiento dirigido y no empírico. Por lo que ante un escenario recomendamos realizar el algoritmo de la **Figura 2**. El inicio temprano del tratamiento dirigido a la enfermedad indicada permitirá mejorar el pronóstico de vida del paciente a una vida casi normal.

## REFERENCIAS

1. Genki S, Hideaki T, Koji N, Yoshida Y. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: A case of a successful pregnancy by closely monitoring metabolic control. *JIMD* 2014; 23 (3): 115-118. doi: 10.1007/8904\_2013\_290.
2. Lteif A, Schwenk W. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 619.
3. Tegtmeier L, Rust S, Scherpenzeel M, Ng B, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370: 533-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1206605.
4. Visser G, Bakker HD, Klerk J, Smeiting J, et al. Natural history and treatment of fructose 1,6-diphosphatase deficiency in the Netherlands. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (1): 207.
5. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J. *Inborn metabolic diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006.
6. Steinmann B, Gitzelmann R, van den Berghe. Disorders of fructose metabolism, In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
7. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Y, et. International practices in the dietary management of fructose 1-6 bisphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (21). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0760-3>.
8. Moey LH, Abdul N, Yakob Y, Yin H, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency as a cause of recurrent hypoglycemia and metabolic acidosis. Clinical and molecular findings in Malaysian patients, *Pediatr Neonatol* 2017; 11: 1-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.006.
9. Jafri L, Farooq. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency causing cerebral hypoxic ischemic injury in a pediatric patient. *J Neurol Neurog* 2015; 22: 2. DOI:10.19104/jnn.2015.107.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3986>

## Insuficiencia cardiaca derecha asociada con distrofia muscular de Becker

### Right heart failure associated to Becker muscular dystrophy.

Adrián Bolívar-Mejía,<sup>1</sup> María A Rueda,<sup>2</sup> Santiago Sánchez-Pardo,<sup>3</sup> Javier E Fajardo<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La distrofia muscular de Becker es una rara miopatía progresiva e incapacitante. Se asocia con múltiples complicaciones; no obstante, la hipertensión pulmonar se ha planteado en pocos casos como consecuencia de esta enfermedad, por lo que es escasa la bibliografía que relaciona estas dos afecciones.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 43 años con antecedente de distrofia muscular de Becker y antecedente familiar de hipertensión pulmonar. Consultó por padecer disnea progresiva, cianosis, palpitations, dolor precordial y ortopnea. Al examen físico se encontró hipotrofia muscular, pectus excavatum y soplo sistólico pulmonar. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, P pulmonar, S1Q3T3 y bloqueo incompleto de la rama derecha. La radiografía de tórax mostró crecimiento ventricular derecho y signos de hipertensión pulmonar. La angiotomografía de tórax fue negativa para embolia pulmonar. El ecocardiograma transesofágico mostró función ventricular izquierda normal, dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea severa y presión sistólica del ventrículo derecho de 70 mmHg. Se realizó cateterismo cardiaco derecho que confirmó la hipertensión pulmonar precapilar, sin respuesta a la prueba de vasoreactividad pulmonar; se indicó tratamiento con sildenafil y bosentan con respuesta adecuada.

**CONCLUSIONES:** Estudios realizados en modelos animales han sugerido diferentes mecanismos por los que la distrofia muscular de Becker puede conducir a hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha que incluyen la degeneración diafragmática, episodios de apnea, hipoxemia y vasoconstricción pulmonar.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión pulmonar; distrofia muscular de Becker; insuficiencia cardiaca.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Becker muscular dystrophy is a rare progressive and disabling myopathy, associated with multiple complications; however, pulmonary hypertension has rarely been posed as a consequence of this disease, with little literature relating these two conditions.

**CLINICAL CASE:** A 43-year-old male patient with Becker muscular dystrophy. Consulted for progressive dyspnea, cyanosis, palpitations, precordial pain and orthopnea. Physical examination revealed muscular hypotrophy, pectus excavatum and pulmonary systolic murmur. The electrocardiogram showed sinus rhythm, P pulmonale, S1Q3T3 and incomplete right bundle branch block. Chest X-ray showed right ventricle growth and signs of pulmonary hypertension. Contrast computed tomography of the chest was negative for pulmonary embolism. Transesophageal echocardiography showed normal left ventricular function, dilatation of right cavities, severe tricuspid insufficiency, and right ventricular systolic pressure of 70mmHg. Cardiac catheterization was performed, confirming the pre-capillary pulmonary hypertension, with no response to pulmonary vasoreactivity testing, indicating treatment with sildenafil with adequate response.

**CONCLUSIONS:** Studies in animal models have suggested different mechanisms for Becker muscular dystrophy that may lead to pulmonary hypertension and right heart failure, including diaphragmatic degeneration, episodes of apnea, hypoxemia and pulmonary vasoconstriction.

**KEYWORDS:** Pulmonary hypertension; Becker muscular dystrophy; Heart failure.

<sup>1</sup> MD, especialista en Medicina Interna. Fellow de Cardiología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> MD, residente de Medicina Interna. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> MD, especialista en Medicina Interna. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> MD, especialista en Medicina Interna y Neumología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Recibido:** 23 de febrero 2020

**Aceptado:** 31 de agosto 2020

#### Correspondencia

Santiago Sánchez Pardo  
sasanchez21@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Bolívar-Mejía A, Rueda MA, Sánchez-Pardo S, Fajardo JE. Insuficiencia cardiaca derecha asociada con distrofia muscular de Becker. Med Int Méx 2022; 38 (1): 179-184.

## ANTECEDENTES

La distrofia muscular de Becker es una distrofinopatía de tipo progresivo, heredada de manera recesiva, ligada al cromosoma X y causada por un defecto en el gen que codifica la distrofina, proteína de las fibras musculares que provee soporte mecánico al sarcolema. Fue descrita por Becker y Kiener en 1955. Su prevalencia es de 1.53 (IC95% 0.26-8.94) por cada 100,000 hombres y se caracteriza por expresar cantidades variables de distrofina parcialmente funcional, aspecto que la diferencia de la distrofia muscular de Duchenne, en la que hay la ausencia completa de tal proteína.<sup>1,2</sup>

Las manifestaciones clínicas de la distrofia muscular de Becker usualmente son menos severas y de inicio más tardío que en la distrofia muscular de Duchenne. Sus síntomas suelen comenzar al principio de la segunda década de la vida y son progresivos hasta producir grados variables de discapacidad debido al daño músculo-esquelético y a la afección de diferentes órganos y sistemas, con manifestaciones cognitivas, gastrointestinales y genitourinarias, algunas de las más severas son las que se manifiestan en los pulmones y el corazón y son la principal causa de muerte.<sup>2</sup>

Como parte del espectro cardiopulmonar se ha encontrado afección cardíaca en aproximadamente el 60-75% de los pacientes, siendo secundaria principalmente a degeneración difusa y fibrosis en el ventrículo izquierdo, sin que esta afectación se correlacione de forma directa con la lesión en el músculo esquelético, incluso, en raros casos, la cardiomiopatía puede ser la primera manifestación de la enfermedad.<sup>3</sup> Por otro lado, suele haber pérdida de la función pulmonar debido a la debilidad de los músculos respiratorios, identificándose disminución de la capacidad pulmonar y la capacidad vital, así como un aumento concomitante del volumen

residual, reflejando daño restrictivo motivado por las deformidades esqueléticas en la caja torácica, que predisponen a la aparición de apnea obstructiva del sueño e hipoxemia, siendo éstas otras manifestaciones reportadas en los pacientes con distrofia muscular.<sup>4</sup> Aun cuando las alteraciones previamente mencionadas pudieran acompañarse de hipertensión pulmonar, este padecimiento no se ha documentado ampliamente en los pacientes con distrofia muscular de Becker, siendo escasos los reportes en distrofia muscular de Duchenne, en los que se ha identificado principalmente hipertensión pulmonar poscapilar secundaria a la disfunción ventricular izquierda.<sup>5</sup> A continuación comunicamos el caso de un paciente con distrofia muscular de Becker en quien se documentó hipertensión pulmonar de origen multifactorial, que representó un reto diagnóstico y terapéutico.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años con antecedente de distrofia muscular de Becker diagnosticada a los 12 años y antecedente familiar de muerte en un hermano y un sobrino por hipertensión pulmonar en la tercera década de la vida. Consultó por padecer durante siete días disnea progresiva hasta ocurrir en reposo, asociada con cianosis distal, palpitaciones, dolor precordial de intensidad moderada y ortopnea. A su ingreso tenía presión arterial de 122/84 mmHg, frecuencia cardíaca de 102 lpm y oximetría de pulso de 94%. Al examen físico se observó hipotrofia muscular generalizada y pectus excavatum (**Figura 1**). Los ruidos cardíacos eran rítmicos, con un soplo sistólico en foco pulmonar grado II/VI y reforzamiento del segundo ruido. El electrocardiograma se encontró en sinusal con P pulmonar, S1Q3T3 y bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His. El hemograma mostró policitemia. La radiografía de tórax mostró signos de crecimiento del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar. Bajo la sospecha de

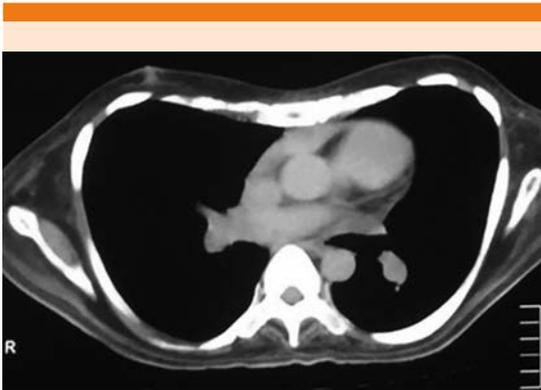


**Figura 1.** Paciente de 43 años de edad con distrofia muscular de Becker. En la imagen se observa una visión anterior y oblicua del tórax en la que se evidencia pectus excavatum.

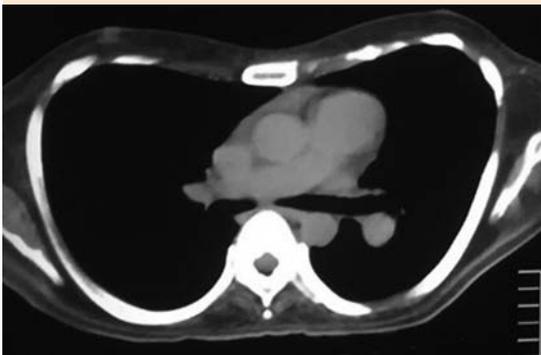


**Figura 2.** Radiografía de tórax en proyección AP que evidencia un importante aumento de la silueta cardiaca, que asume una disposición en bota debido al crecimiento predominante de las cavidades derechas. Pueden evidenciarse adicionalmente signos de hipertensión pulmonar por crecimiento de la rama para el lóbulo inferior derecho.

embolia pulmonar se realizó una tomografía de tórax contrastada con reconstrucción tridimensional en la que no se identificaron trombos, documentándose un diámetro del tronco de la arteria pulmonar de 31 mm. En el ecocardiograma transtorácico se identificó una función ventricular izquierda normal, con dilatación de las cavidades cardiacas derechas, insuficiencia tricuspídea severa y presión sistólica del ventrículo derecho de 70 mmHg. El ecocardiograma transesofágico no mostró defectos del tabique interauricular o ventricular. Fue llevado a cateterismo cardiaco derecho que confirmó la hipertensión pulmonar precapilar (presión arterial media de la arteria pulmonar: 49 mmHg. Presión en cuña: 10 mmHg. Resistencia vascular pulmonar 12 Woods) sin evidenciarse respuesta a la prueba de vaso-reactividad pulmonar. Se realizaron estudios complementarios con el fin de establecer la causa de la hipertensión pulmonar encontrándose polisomnografía normal, espirometría sin evidencia de obstrucción, con hallazgos sugerentes de patrón restrictivo, gammagrafía de ventilación/perfusión normal y ELISA para virus de inmunodeficiencia humana negativo. Se le solicitó estudio para mutación del gen BMPR2 como parte del abordaje diagnóstico por alta sospecha de hipertensión pulmonar heredofamiliar, que no pudo realizarse. Teniendo en cuenta los estudios descritos se concluyó el diagnóstico de hipertensión pulmonar de origen multifactorial, considerándose del grupo 1 debido a la alta sospecha de componente heredofamiliar y del grupo 3 secundaria a enfermedad pulmonar asociada con el componente restrictivo y la hipoxemia que condiciona la deformidad torácica y la debilidad muscular asociada con la distrofia muscular de Becker. Se indicó tratamiento con bosentán y sildenafil con respuesta adecuada y mejoría en la evolución clínica, requiriendo de igual forma prescripción de oxígeno domiciliario.



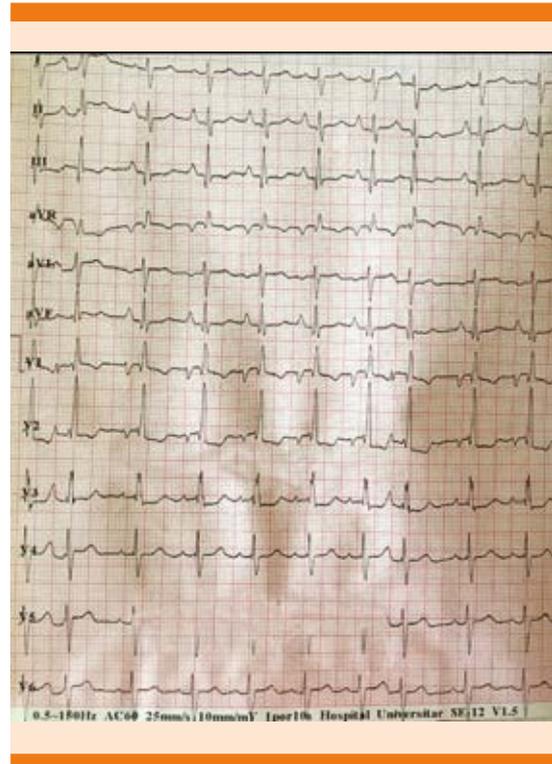
**Figura 3.** Tomografía de tórax: corte transverso con ventana al mediastino a la altura de los grandes vasos que evidencia la dilatación del tronco de la arteria pulmonar de 3.8 cm que se encuentra con un diámetro significativamente mayor que el de la aorta.



**Figura 4.** Tomografía de tórax: corte transverso con ventana al mediastino a la altura de los grandes vasos que evidencia la dilatación del tronco de la arteria pulmonar de 3.8 cm, así como de su rama derecha.

## DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar se define como el aumento de la presión arterial pulmonar media mayor o igual a 20 mmHg en reposo medida mediante cateterismo cardiaco derecho, su pre-



**Figura 5.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en ritmo sinusal, con signos de hipertensión pulmonar dados por la presencia de P pulmonar, S1Q3T3, morfología de bloqueo de la rama derecha y signos de sobrecarga ventricular derecha.

valencia se ha estimado en 97 casos por cada millón de habitantes, con variabilidad según su causa a partir de la que ha sido clasificada en 5 grupos (grupo 1: hipertensión arterial pulmonar; grupo 2: secundaria a cardiopatía izquierda; grupo 3: secundaria a enfermedad pulmonar/hipoxia; grupo 4: tromboembólica crónica y grupo 5: de mecanismo desconocido o multifactorial); la más común es la hipertensión pulmonar del grupo 2.<sup>6</sup> Asimismo, la hipertensión pulmonar heredofamiliar (grupo 1) es una afección rara con prevalencia estimada en 5-15 casos por cada millón de habitantes, habitualmente es severa, mientras que la hipertensión pulmonar del grupo 3 generalmente es leve a moderada, es más frecuente y representa

aproximadamente el 14% de todos los casos de hipertensión pulmonar.<sup>7,8,9</sup>

Existen diferentes mecanismos que pueden explicar la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardiaca derecha en el caso expuesto. Como se describió, la distrofina otorga estabilidad y soporte a las fibras del músculo esquelético y cardiaco. Su déficit en la distrofia muscular de Becker condiciona debilidad muscular progresiva, lo que incluye la afectación del diafragma y demás grupos musculares que participan en la respiración, generando así debilitamiento progresivo de los mismos y daño de la mecánica ventilatoria que conlleva a episodios de apnea, hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Lo anterior condiciona la activación simpática anómala en la vasculatura que genera vasoconstricción pulmonar, remodelación fibrótica de la pared del vaso y posterior aparición de hipertensión pulmonar.<sup>10</sup> A este respecto, se han realizado estudios en los que se observó que los pacientes que son llevados a ventilación mecánica y en

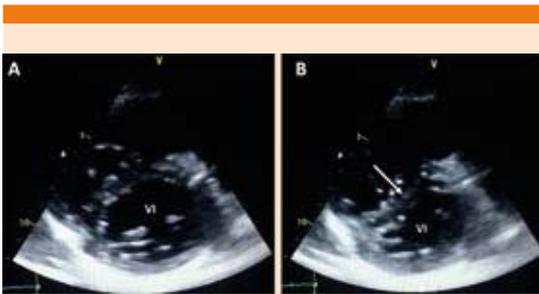
los que desaparece la hipoxemia también tienen mejoría e incluso normalización de la presión pulmonar medida por cateterismo cardiaco derecho, lo que sustenta el mecanismo fisiopatológico expuesto.<sup>5</sup> Adicionalmente, estudios en murinos con distrofinopatía han evidenciado un incremento en la degeneración del diafragma y del área fibrótica del músculo cardiaco, con aumento de la expresión de MMP-2 (metaloproteínasa marcadora de fibrosis) que se asocia con un fenotipo más grave de la enfermedad, evidenciado histológicamente en la remodelación de la arteria pulmonar.<sup>10</sup> Por último, un mecanismo alterno por el que la distrofia muscular puede llevar a la hipertensión pulmonar es el aumento de la presión poscapilar secundario a la disfunción ventricular izquierda por fibrosis a este nivel; no obstante, se ha observado que en algunos pacientes se manifiesta primero la disfunción del ventrículo derecho debido al aumento de la presión pulmonar y a la baja demanda a la que es sometido el ventrículo izquierdo debido a la escasa funcionalidad del paciente y tendencia al sedentarismo.<sup>11</sup>



**Figura 6.** Ecocardiograma transtorácico. Eje largo paraesternal en el que se evidencia dilatación del ventrículo derecho (VD).

Al revisar la bibliografía se identificaron dos casos reportados de hipertensión pulmonar asociada con distrofia muscular de Becker. El primero de ellos reportado en Japón en 1989 en el que se informó el caso de un adulto joven de 37 años de edad en quien se identificó hipertensión pulmonar asociada con apnea central en un paciente con distrofia muscular de Becker.<sup>12</sup> Posteriormente, en 2005, Gómez-Moreno y colaboradores informaron el caso de un paciente con distrofia muscular de Becker e hipertensión pulmonar tratado con sildenafil con posterior mejoría clínica previo a ser incluido en el programa de trasplante cardiaco.<sup>13</sup>

En el caso comunicado, llama la atención el antecedente familiar de muerte en adultos jóvenes por diagnóstico de hipertensión pulmonar, aun cuando ellos no tenían de forma concomitante



**Figura 7.** Ecocardiograma transtorácico. Eje corto paraesternal en diástole (A) y sístole (B) a la altura de los músculos papilares. Se evidencia una contracción asimétrica del ventrículo izquierdo (VI) asociada con un movimiento paradójico del septum hacia la izquierda con aplanamiento del mismo (flecha).

distrofia muscular. Con base en lo anterior, se planteó la posibilidad diagnóstica de hipertensión pulmonar heredofamiliar, a partir de lo cual se indicó el manejo con bosentán y sildenafil; no obstante, dicha impresión diagnóstica no pudo confirmarse por medio de estudios genéticos, por lo que, teniendo en cuenta que en este paciente existían otras alteraciones que pueden explicar la hipertensión pulmonar del grupo 3, se planteó un origen mixto considerándose el diagnóstico de hipertensión pulmonar de los grupos 1 y 3.

## CONCLUSIONES

Aun cuando la hipertensión pulmonar no se ha descrito ampliamente como una de las manifestaciones de la distrofia muscular de Becker y la de Duchenne, debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales a evaluar en pacientes con distrofinopatías con síntomas compatibles, debido a que atribuir tales síntomas solo a la disfunción ventricular izquierda que suele acompañarlos puede conllevar a obviar diagnósticos diferenciales que, de otra forma, condicionarían la necesidad de recurrir a opciones terapéuticas adicionales para garantizar la mejoría clínica del paciente.

## REFERENCIAS

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014; 24 (6): 482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
2. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014; 32 (3): 671-88. doi: 10.1016/j.ncl.2014.05.002.
3. Ho R, Nguyen ML, Mather P. Cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy: Overview. *World J Cardiol* 2016; 8 (6): 356-61. doi: 10.4330/wjc.v8.i6.356
4. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29 (2): 141-50. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(200002)29:2<141::aid-ppul9>3.0.co;2-y.
5. Yotsukura M1, Miyagawa M, Tsuya T, Ishihara T, Ishikawa K, et al. Pulmonary hypertension in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. *Jpn Circ J* 1988; 52 (4): 321-6. doi: 10.1253/jcj.52.321.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69 (2): 177.
7. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (8): 790. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (9): 1023. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
9. Pugh ME, Sivarajan L, Wang L, Robbins IM, Newman JH, Hemnes AR. Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest* 2014; 146 (1): 159. doi: 10.1378/chest.13-1900.
10. Barbin IC, Pereira JA, Bersan Rovere M, de Oliveira Moreira D, Marques MJ, Santo Neto H. Diaphragm degeneration and cardiac structure in mdx mouse: potential clinical implications for Duchenne muscular dystrophy. *J Anat* 2016; 228 (5): 784-91. doi: 10.1111/joa.12443.
11. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996; 132 (3): 642-7. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90250-1.
12. Aoki S, Mieno T, Kuratomi Y, Kitamura S, Joushita Y. A case of progressive muscular dystrophy with pulmonary hypertension. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1989; 27 (3): 352-6.
13. Gómez-Moreno S, Lage E, Hernández A, Campos A, Cabezón S, Ordóñez A, Hinojosa R. Use of oral sildenafil in patients with irreversible pulmonary hypertension not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37 (3): 1550-1. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.02.013.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.3992>

## Pioderma gangrenoso asociado con hepatitis autoinmunitaria y enfermedad tiroidea

### Gangrenous pyoderma associated to autoimmune hepatitis and thyroid disease.

Mariana Zavaleta-Martínez,<sup>1</sup> Emmanuel Mendoza-Enciso,<sup>2</sup> David Eduardo Poletti-Vázquez<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis crónica, poco habitual, secundaria a la infiltración de neutrófilos en las diferentes capas de la piel, que ocasiona lesiones inflamatorias y ulcerosas, generalmente pústulas de borde violáceo y fondo purulento. Se estima que hasta en el 77% de los casos existe una enfermedad sistémica subyacente, siendo en su mayor parte enfermedades con un fondo etiopatogénico autoinmunitario, por lo que el diagnóstico de pioderma gangrenoso debe generar la búsqueda intencionada de enfermedades concomitantes que puedan tener implicaciones de pronóstico en la evolución y el tratamiento.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 29 años de edad con pioderma gangrenoso en quien se documentó hepatitis autoinmunitaria e hipotiroidismo subclínico primario con respuesta rápida y favorable al tratamiento inmunosupresor.

**CONCLUSIONES:** La hepatitis autoinmunitaria se ha descrito en otros reportes de casos con respuesta favorable a diferentes tratamientos inmunológicos; sin embargo, la asociación con enfermedad tiroidea autoinmunitaria es aún más escasa.

**PALABRAS CLAVE:** Pioderma gangrenoso; hepatitis autoinmunitaria; hipotiroidismo; enfermedad tiroidea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Gangrenous pyoderma is an uncommon chronic dermatosis, secondary to the infiltration of neutrophils in the different layers of the skin, which causes the development of inflammatory and ulcerative lesions, usually multiple pustules with a violet border and purulent fundus. It is estimated that in up to 77% of cases, there is an underlying systemic disease, the majority of which are diseases with an autoimmune etiopathogenic background, so the diagnosis of gangrenous pyoderma must generate the intentional search for concomitant diseases, which may have implications prognosis in evolution and treatment.

**CLINICAL CASE:** A 29-year-old female patient with gangrenous pyoderma in whom the development of autoimmune hepatitis and primary subclinical hypothyroidism was documented, who had a rapid and favorable response to immunosuppressive treatment.

**CONCLUSIONS:** autoimmune hepatitis has been described in other case reports with favorable response to different immune treatment; however, association with autoimmune thyroid disease is even more scarce.

**KEYWORDS:** Pyoderma gangrenosum; Autoimmune hepatitis; Hypothyroidism; Thyroid disease.

<sup>1</sup> Adscrito al Centenario Hospital Miguel Hidalgo; Aguascalientes, Ags, México.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna; Aguascalientes, Ags.

<sup>3</sup> Internista y Dermatólogo; Aguascalientes, Ags, México.

**Recibido:** 24 de febrero 2020

**Aceptado:** 6 de julio 2020

#### Correspondencia

David Eduardo Poletti Vázquez  
drpoletti.dermanorte@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Zavaleta-Martínez M, Mendoza-Enciso E, Poletti-Vázquez DE. Pioderma gangrenoso asociado con hepatitis autoinmunitaria y enfermedad tiroidea. Med Int Méx 2022; 38 (1): 185-192.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una afección crónica, poco frecuente y generalmente recurrente, perteneciente al grupo de las dermatosis neutrofilicas, caracterizada por la aparición de lesiones ulcerosas, dolorosas y con fondo necrótico-purulento.<sup>1</sup> Fue descrita inicialmente por Brocq en 1916 y posteriormente caracterizada por Brusting en 1930, quien decidió darle el nombre que actualmente lleva, debido a la creencia de ser una lesión gangrenosa ocasionada por la infección de *Streptococcus* spp.<sup>2</sup> Algunas hipótesis de su aparición incorporan la existencia de infecciones bacterianas ocultas, reacción de Schwartzman (trombosis inducida por endotoxinas bacterianas, con necrosis tisular como resultado final) o presencia de autoanticuerpos circulantes, sin lograr ser concluyentes, siendo hasta el momento evidente la ausencia de infección y la infiltración de neutrófilos, que sugiere que existe una alteración de la respuesta inmunológica innata.<sup>3</sup>

Aparece con más frecuencia en las extremidades inferiores, en sitios de traumatismos menores, pero puede aparecer en cualquier zona de la piel, incluyendo los genitales, estomas y sitios quirúrgicos. Afecta cerca de 1 a 3 casos por millón de personas al año, con mayor predilección por personas jóvenes, mujeres, entre 20 y 50 años.<sup>4</sup>

Puede manifestarse de forma aislada, aunque más de la mitad de los casos se manifiesta a la par de alguna enfermedad sistémica, siendo más frecuentes la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y trastornos hematológicos.<sup>5</sup> Se ha descrito la asociación con menor frecuencia con lupus eritematoso sistémico, hepatitis virales, hepatitis autoinmunitaria, gammapatías monoclonales, mieloma múltiple, hidradenitis supurativa, enfermedades tiroideas y algunos tumores sólidos (cáncer de colon, próstata, vejiga y glioblastoma multiforme).<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 29 años, originaria de la región Altos de Jalisco, México, quien acudió a consulta externa por padecer lesiones dérmicas de tres meses de evolución. Al interrogatorio mencionó ser previamente sana, solo con el antecedente de haber recibido durante 7 meses tratamiento con hormona gonadotrofina coriónica, por infertilidad de causa no identificada.

Inició con una lesión pustulosa de menos de 3 mm de diámetro, rojiza y dolorosa en la región anterior del muslo derecho, que aumentó de tamaño y progresó hasta ulcerarse en un periodo de un mes, por lo que recibió tratamiento tópico con mupirocina, a lo que tuvo respuesta favorable, persistiendo con una cicatriz blanda, rosada y de bordes irregulares.

Se agregaron lesiones cutáneas similares de menor tamaño en la cara anterior del muslo izquierdo, la región púbica y la cara anterior de la pierna izquierda, destacando en esta ocasión que los sitios en los que habían aparecido las lesiones habían sido lugares de traumatismos contusos de pequeña intensidad (fenómeno de patergia). Acudió a valoración en múltiples ocasiones, fue atendida por alrededor de 9 médicos, recibió tratamientos con moxifloxacino, ceftriaxona, betametasona, clindamicina, eritromicina, antisépticos, así como polvos compuestos de sulfato de cinc, sulfato de cobre y alcanfor, sin respuesta favorable.

Las lesiones se ulceraron hasta mostrar tejido necrótico con restos hemáticos y exudado purulento, resaltó que al realizar aseos directos y tallados sobre los bordes de las heridas aumentaba el tamaño de las lesiones. **Figura 1**

En su interrogatorio, mencionó que nueve meses previos había tenido periodos intermitentes de evacuaciones diarreas, de 2-3 días de duración,



**Figura 1. A.** Lesión inicial. Borde violáceo mal definido, ulceración interna y exudado purulento, se logra apreciar la aparición de pequeñas zonas de necrosis. **B.** Evolución ulcerosa de la lesión. Abundantes costras hemáticas y fondo francamente purulento, llama la atención el crecimiento circular de la lesión, misma forma en que se realizaban los aseos.

de alivio espontáneo. La exploración física, más allá de las alteraciones cutáneas, no mostró

signos relevantes. Se decidió su hospitalización para aplicación de antibióticos y estudio de las lesiones. En sus estudios de laboratorio iniciales mostró alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, con elevación de transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. **Cuadro 1**

Debido al abundante exudado purulento de las lesiones, se decidió administrar tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina/tazobactam, además de tomar biopsia de las lesiones, que reportó abundante cantidad de infiltrado inflamatorio mixto en la dermis y epidermis, con predominio de neutrófilos, así como necrosis fibrinoide de la epidermis suprayacente y presencia aislada de abscesos intraepidérmicos y células gigantes.

Ante la principal sospecha diagnóstica de pioderma gangrenoso, debido a las características de las lesiones, así como la evolución favorable con disminución de la purulencia, se decidió la aplicación de metilprednisolona en pulsos de 1 g al día durante 3 días, con lo que se obtuvo disminución rápida del tamaño de las lesiones.

**Cuadro 1.** Pruebas de funcionamiento hepático

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Proteínas (g/dL)	9.3	6.6-8.7
Albúmina (g/dL)	4.4	3.5-5
Gammaglutamiltranspeptidasa (UI/L)	564	12-73
TGO (UI/L)	145	15-46
TGP (UI/L)	197	0-50
Fosfatasa alcalina (UI/L)	808	38-126
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	261	120-246
Bilirrubina total (mg/dL)	2.5	0-1.3
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.0	0-0.3
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1.5	0-1.1

Ante síntomas inespecíficos, se documentó hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antitiroideos positivos, por lo que se agregó tratamiento con levotiroxina (**Cuadro 2**). A su egreso se indicó tratamiento con dapsona, prednisona con esquema de reducción y trimetoprim/sulfametoxazol, así como aplicación tópica de óxido de cinc y sulfadiazina de plata. Durante su seguimiento por consulta externa se evidenció reducción de las lesiones con disminución de tamaño y formación de cicatrización. **Figura 2**

Debido a las alteraciones de la función hepática documentadas durante su hospitalización y los eventos de diarrea previos se solicitaron

anticuerpos para hepatitis autoinmunitaria, así como colonoscopia para descartar enfermedad inflamatoria intestinal.

Los resultados del perfil inmunológico documentaron la existencia de anticuerpos antimúsculo liso. Se complementó el abordaje con perfil viral para virus de hepatitis B y C que resultaron negativos (**Cuadro 3**). Así mismo, ante los resultados obtenidos, se procedió a realizar biopsia hepática guiada por tomografía, que corroboró el diagnóstico histopatológico de hepatitis autoinmunitaria (**Figura 3**). El estudio de colonoscopia y la toma de biopsia resultaron negativos para enfermedad inflamatoria intestinal.

**Cuadro 2.** Pruebas de función tiroidea

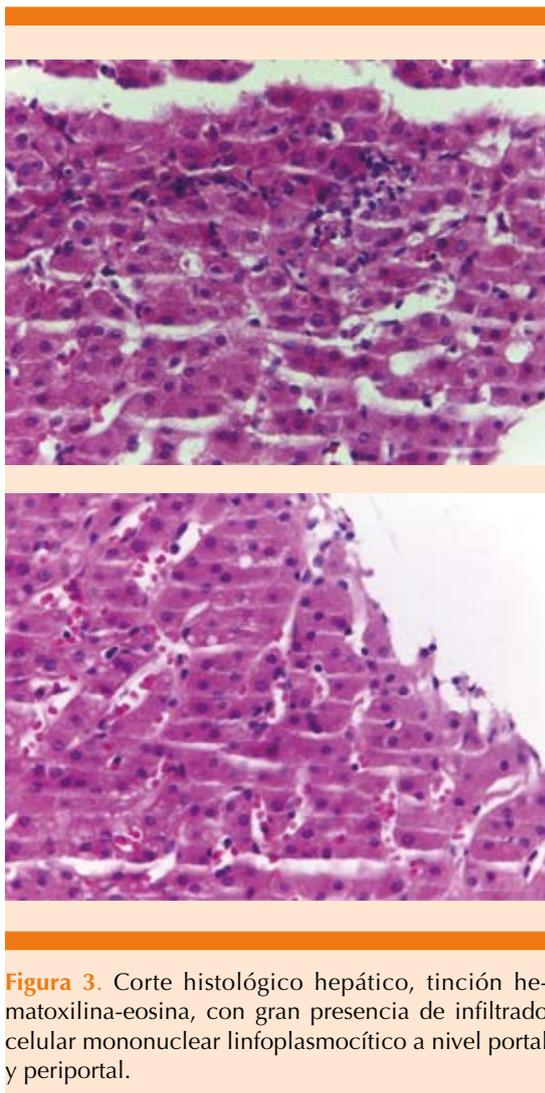
Parámetro	Resultado	Valor de referencia
TSH (µg/dL)	8.92	0.46-4.68
T3T (ng/dL)	134	0.97-1.69
T3L (pg/dL)	2.62	2.77-5.27
T4T (µg/dL)	9.26	5.53-11.00
T4L (ng/dL)	1.03	0.78-2.19
Anticuerpos antitiroglobulina (UI/mL)	166	0-35
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (UI/mL)	89.2	0-35

**Cuadro 3.** Estudios de laboratorio de perfil inmunológico

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos antimicrosomales de hígado (LMK)	Negativo	Negativo
Anticuerpos antimicrosomales de riñón (AMA)	Negativo	Negativo
Anticuerpos antimúsculo liso (ASMA)	Positivo 1:40	Negativo
Anticuerpos antimitocondria	Negativo	Negativo



**Figura 2.** Evolución de las lesiones posterior a un mes (**A y B**) y cinco meses de tratamiento (**C y D**). La mayor parte de las lesiones suelen dejar una cicatriz atrófica, que puede acompañarse o no de hipopigmentación.



**Figura 3.** Corte histológico hepático, tinción hematoxilina-eosina, con gran presencia de infiltrado celular mononuclear linfoplasmocítico a nivel portal y periportal.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de pioderma gangrenoso representa un reto médico, debido a la amplia variedad de formas de manifestación, la ausencia de una prueba confirmatoria y la extensa posibilidad de diagnósticos diferenciales, como trastornos vasculares oclusivos, neoplasias hematológicas o cutáneas, vasculitis sistémicas, otros trastornos del tejido conectivo, reacciones medicamento-

sas, infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias.<sup>4</sup>

Existen cuatro variantes clínicas: ulcerosa (también llamada forma clásica), ampollosa, pustular y vegetante.<sup>7</sup> Las características de las lesiones de nuestra paciente orientan hacia la forma ulcerosa, que es la más frecuente, caracterizada por la aparición de pústulas con borde violáceo, con una base de tejido granular, ocasionalmente necrótico; sin embargo, se ha descrito que un mismo paciente puede mostrar diferentes variantes, la ulceración constituye la evolución final de la mayor parte de las lesiones, haciendo en muchas ocasiones indistinguible su diferenciación. Identificar a los pacientes con lesiones ampollas o pustulares suele ser de utilidad, debido a que éstas se han relacionado con trastornos hematológicos o enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente.<sup>8</sup> La existencia de exudado purulento, más frecuente en la manifestación pustular, se atribuyó a sobreinfección de las lesiones, por el antecedente de los múltiples aseos realizados y la respuesta clínica favorable con el tratamiento antibiótico.

El fenómeno de patergia es una característica clínica clave, que consiste en la aparición de lesiones similares en sitios de traumatismos, por lo que es más frecuente en la región anterior de las piernas, aunque pueden aparecer en la cara y el tronco, sobre todo en las formas ampollas y vegetante; sin embargo, suele ser un hallazgo en solo el 31% de los pacientes.<sup>9</sup> Nuestra paciente refería que las lesiones aumentaban de manera similar a la intensidad y forma en que hacía los lavados, lo que orientó aún más hacia el diagnóstico de pioderma gangrenoso.

El diagnóstico de pioderma gangrenoso históricamente ha carecido de criterios validados o de una prueba confirmatoria, por lo que se han propuesto en varias ocasiones criterios clínicos para definir su existencia, siendo el común deno-

minador una ruta diagnóstica de diagnóstico por descarte. Los últimos criterios se desarrollaron tras el Consenso Delphi de Expertos Internacionales, en los que es necesario al menos un criterio mayor (biopsia de la úlcera con infiltrado neutrofílico) y cuatro criterios menores para el diagnóstico definitivo con sensibilidad y especificidad del 86 y 90%, respectivamente.<sup>10</sup> **Cuadro 4**

La aparición conjunta de hepatitis autoinmunitaria (HA) y pioderma gangrenoso ocurre de manera excepcional, su prevalencia se estima en un 2.3% de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria, aunque la mayor parte de las descripciones proviene de reportes o series de caso y no existe una estadística concluyente, suele ser más frecuente en mujeres, en edades alrededor de 20 años y está más relacionado con el tipo 1 de hepatitis autoinmunitaria.<sup>11,12,13</sup> La enfermedad hepática suele ser asintomática, los signos principales son la hepatoesplenomegalia y la alteración de las enzimas hepáticas, por lo que para su diagnóstico se requiere un alto grado de sospecha. Se ha descrito que, en su mayoría, los casos de PG y hepatitis autoinmunitaria suelen iniciar con el trastorno hepático, el PG aparece

en un promedio de ocho meses después del diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria.<sup>14</sup>

La asociación de PG con enfermedad tiroidea es aún más infrecuente, se ha descrito la aparición simultánea con enfermedad de Graves, hipotiroidismo y tirotoxicosis;<sup>15-18</sup> sin embargo, debido a su baja frecuencia, aún no queda clara su relación y, pese a la sospecha de trastornos autoinmunitarios coexistentes, no se descarta que en algunas ocasiones sean más un hallazgo incidental.

No existe un tratamiento único definido debido a la insuficiencia de estudios de calidad que evalúen las diferentes opciones terapéuticas. Con frecuencia suele ser necesaria la asociación de tratamientos tópicos y sistémicos, con mecanismos inmunosupresores e inmunomoduladores para lograr una respuesta clínica favorable. Múltiples series de casos respaldan la prescripción de esteroides sistémicos como tratamiento inicial, el esquema más recomendado suele ser prednisona o su equivalente, a dosis de 0.5-1 mg/kg al día hasta lograr la remisión de las lesiones, con reducción gradual posterior.<sup>19</sup> El tratamiento con pulsos de metilprednisolona suele reservarse para casos graves, pero también se ha indicado como tratamiento inicial en búsqueda de inducción de la remisión.<sup>20</sup>

**Cuadro 4.** Criterios diagnósticos del Consenso Delphi de Expertos internacionales

**Criterio mayor**

Biopsia del borde de la úlcera con infiltrado neutrofílico

**Criterios menores**

Exclusión de infección

Fenómeno de patergia

Antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria o artritis inflamatoria

Antecedentes de pápula, pústula o vesícula que se ulcera dentro de los 4 días de su aparición

Eritema periférico, borde irregular y dolor con la palpación en el lugar de la úlcera

Úlceras múltiples, por lo menos una sobre la parte anterior de la pantorrilla

Cicatrices cribiformes o en papel arrugado en los sitios de úlceras curadas

El tamaño de la úlcera disminuye en el primer mes de iniciada la medicación inmunosupresora

Consideramos que la aplicación previa de antibióticos en caso de infecciones agregadas debe priorizarse para evitar complicaciones asociadas con el tratamiento. En algunos casos suele prescribirse la terapia con minociclina y dapsona, previo a la administración de otros agentes inmunosupresores. Se cree que la utilidad de la dapsona se debe a la disminución en la migración de neutrófilos hacia las lesiones.<sup>3</sup>

En pacientes en quienes no esté recomendada la administración de esteroides puede prescribirse ciclosporina a dosis de 4 mg/kg al día (dosis



máxima 400 mg al día) subsecuentemente disminuida según la tolerancia. En el estudio STOP GAP se reporta, incluso, una eficacia y velocidad de curación similar a las obtenidas con los esteroides.<sup>21</sup> En nuestro caso, debido a la asociación con hepatitis autoinmunitaria se decidió el tratamiento concomitante con azatioprina, que mantiene los efectos inmunosupresores, además de mostrar beneficios como agente ahorrador de esteroides.<sup>22</sup>

El tratamiento local y el cuidado de las lesiones son importantes para la respuesta clínica favorable. Las medidas de aseo y cuidados, así como el no recomendado abordaje quirúrgico, son importantes para reducir el empeoramiento de las lesiones, asociado con el fenómeno de patergia. Entre los tratamientos tópicos se han descrito el tacrolimus, ciclosporina y esteroides que, incluso, pueden prescribirse como monoterapia en lesiones únicas o en casos leves.<sup>23,24,25</sup>

En nuestra paciente, además de esteroides, azatioprina y dapsona, se indicó tratamiento tópico con sulfadiazina de plata local y óxido de cinc perilesional, estas medidas están encaminadas al control local de la infección, tratamientos que, a pesar de no estar estandarizados, son sugeridos por diferentes publicaciones.<sup>3,26,27</sup>

## CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso suele estar asociado con diversas enfermedades autoinmunitarias. Es de suma importancia identificar los casos con enfermedades sistémicas presentes, debido a implicaciones de pronóstico y respuestas variables al tratamiento. No se ha definido una clara asociación con hepatitis autoinmunitaria o enfermedad tiroidea, pero se ha descrito una variedad de casos con respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor, lo que apunta a que posiblemente compartan mecanismos etiopatogénicos. Debido a la complejidad de

las manifestaciones y asociaciones del pioderma gangrenoso, puede considerarse que suele ser necesaria la intervención multidisciplinaria para el correcto abordaje y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14 (3): 225-233. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1438269>.
2. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. *Case Review of 86 Patients from 2 Institutions. Medicine* 2000; 79 (1): 37-46. <https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00004>.
3. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13 (3): 191-211. <https://doi.org/10.2165/11595240-000000000-00000>.
4. Wollina U. Pyoderma gangrenosum a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2 (1): 2-19. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-19>.
5. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, Noe MH, Tsiaras WG, Lockwood SJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M, Mostaghimi A. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatology* 2018; 154 (4): 409. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5978>.
6. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff NP, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R, Maschke J, Horn T, Hepp J, Eming S, Wollina U, Zutt M, Sick I, Splieth B, Dill D, Dissemmond J. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8 (1), 136. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-136>.
7. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina A, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (9), 1008-1017. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x>.
8. Vallini V, Andreini R, Bonadio A. Pyoderma gangrenosum: A current problem as much as an unknown one. *Int J Lower Extremity Wounds* 2017; 16 (3) 191-201. <https://doi.org/10.1177/1534734617710980>.
9. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165 (6): 1244-1250. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x>.

10. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, Marzano AV, Wallach D, Kim K, Schadt C, Ormerod A, Fung MA, Steel A, Patel F, Qin R, Craig F, Williams HC, Powell F, Merleev A, Cheng MY. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (4): 461. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5980>.
11. Halac U, Dhaybi RA, Powell J, Soglio DBD, Alvarez F. Unusual association between autoimmune hepatitis and severe pyoderma gangrenosum. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2010; 50 (2): 219-221. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31819a62f5>.
12. Dantas SG, Quintella LP, Fernandes NC. Exuberant pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *Anais Bras Dermatol* 2017; 92 (1): 114-117. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174871>.
13. Androutsakos T, Stamopoulos P, Aroni K, Hatzis G. A case report of successful treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis and review of the literature. *BMC Gastroenterology* 2015; 15 (1): 149. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0376-1>.
14. Wat H, Haber RM. Trends in the association between pyoderma gangrenosum and autoimmune hepatitis: case report and review of the literature. *J Cutaneous Med Surg* 2014; 18 (5): 345-352. <https://doi.org/10.2310/7750.2013.13177>.
15. Livideanu C, Lipsker D, Paul C, Juillard J, Schubert B. Pyoderma gangrenosum as initial manifestation of Graves' disease. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (5): 659-661. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02184.x>.
16. Agarwal US, Agarwal P, Prakash C, Sharma P. Ulcerative pyoderma gangrenosum and leukocytoclastic vasculitis in a hypothyroid woman: A case report. *Wounds: a compendium of clinical research and practice* 2016; 29 (6): E43-E47.
17. Morović-Vergles J, Galesić K, Ivana-Culo M, Vergles D, Ljubanović D. Hyperthyroidism and Pyoderma Gangrenosum. *The Endocrinologist* 2008; 18 (3): 109-110. <https://doi.org/10.1097/ten.0b013e3181722bca>.
18. Necas M, Semrádova V, Vaskú V. Pyoderma gangraenosum associated with autoimmune thyreopathy and hyperandrogenic syndrome. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14 (2): 57-60.
19. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: An evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2): 273-283. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.10.006>
20. Aseni P, Sandro SD, Mihaylov P, Lamperti L, Carlis LGD. Atypical presentation of pioderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: Rapid disappearance with methylprednisolone. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (35): 5471. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5471>.
21. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, Mason JM, Walton S, Johnston GA, Williams HC. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h2958. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2958>.
22. Chatzinasiou F, Polymeros D, Panagiotou M, Theodoropoulos K, Rigopoulos D. Generalized pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: Successful treatment with infliximab and azathioprine. *Acta Dermatovenerol Croatica*: ADC 2016; 24 (1): 83-85.
23. Ghislain PD, De Decker I, Marot L, Lachapelle JM. Efficacy and systemic absorption of topical tacrolimus used in pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2004; 150 (5): 1052-1053. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05914.x>.
24. Theissen U, Luger TA, Schwarz T. Erfolgreiche topische Anwendung von Cyclosporin A bei Pyoderma gangraenosum. *Der Hautarzt* 1996; 47 (2): 132-135. <https://doi.org/10.1007/s001050050390>.
25. Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol* 2011; 147 (1): 101. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.393>.
26. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 62 (4): 646-654. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.030>.
27. García J, Aguilar García CR. Pioderma gangrenoso. *Med Int Méx* 2014; 30: 92-98.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4000>

## Escleritis como manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis C

### Scleritis as extrahepatic manifestation of the infection due to hepatitis C virus.

Gustavo Adolfo Castilla-Agudelo,<sup>1</sup> Felipe Lozano-Pineda,<sup>1</sup> Isabella Vélez-Arango,<sup>1</sup>  
Clara Marcela Cadavid-Roldán<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El virus de la hepatitis C tiene la capacidad de replicarse en células linfoides, produciendo alteraciones inmunitarias que pueden verse reflejadas en múltiples manifestaciones extrahepáticas, entre éstas las oculares, como queratitis, escleritis y retinopatías.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 61 años que cursó con un cuadro compatible con escleritis de dos meses de evolución que no respondía al tratamiento convencional; ésta fue la única manifestación de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente en la séptima década de la vida, con factores de riesgo para la infección por dicho virus.

**CONCLUSIONES:** El conocimiento de las manifestaciones del VHC a nivel oftalmológico puede ayudar en la detección temprana de esta infección.

**PALABRAS CLAVE:** Escleritis; virus de la hepatitis C; sistema inmunológico.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The hepatitis C virus has the ability to replicate in lymphoid cells, producing immune alterations that can be seen reflected in multiple extrahepatic manifestations, among these the ocular ones, such as keratitis, scleritis and retinopathies.

**CLINICAL CASE:** A 61-year-old male patient with scleritis of 2 months of evolution that did not respond to conventional treatment; this was the only manifestation of a hepatitis C virus infection in a patient in the seventh decade of life, with risk factors for infection by that virus.

**CONCLUSIONS:** Knowledge of manifestations of hepatitis C virus at ophthalmological level may help in the early detection of this infection.

**KEYWORDS:** Scleritis; Hepatitis C virus; Immune system.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 27 de febrero 2020

**Aceptado:** 25 de septiembre 2020

#### Correspondencia

Gustavo Adolfo Castilla Agudelo  
castillaagudelo@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Castilla-Agudelo GA, Lozano-Pineda F, Vélez-Arango I, Cadavid-Roldán CM. Escleritis como manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis C. Med Int Méx 2022; 38 (1): 193-197.

## ANTECEDENTES

El virus de la hepatitis C (VHC) es de alta importancia para la salud pública, pues se estima que entre el 2 y el 3% de la población mundial es portadora de éste.<sup>1</sup> Se piensa que las manifestaciones extrahepáticas del VHC son resultado de alteraciones en el sistema inmunológico relacionadas con la capacidad del virus para replicarse en células linfoides. Esto produce un estado linfoproliferativo, así como una enfermedad autoinmunitaria, que puede generar manifestaciones hematológicas, endocrinas, renales, dermatológicas y oculares. Si bien las manifestaciones oftalmológicas del VHC no son muy frecuentes, el virus puede ocasionar lesiones que se caracterizan por ser crónicas y dolorosas,<sup>2</sup> el principal lugar de afectación es la superficie ocular y el hallazgo más común la queratoconjuntivitis seca.<sup>3-6</sup> Se han documentado otras manifestaciones oculares, como queratitis, escleritis y retinopatías.<sup>7,8</sup>

La escleritis es una inflamación profunda y destructiva de la esclera.<sup>9</sup> Estudios anteriores han sugerido que ésta se asocia con frecuencia con enfermedades autoinmunitarias sistémicas;<sup>10,11,12</sup> sin embargo, siempre deben descartarse causas infecciosas, como un virus linfotropo, tal como ocurre con el VHC.

## CASO CLÍNICO

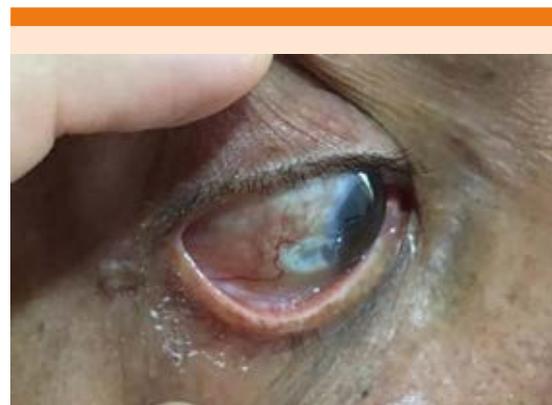
Paciente masculino de 61 años, con antecedentes personales de transfusiones en la infancia (no se sabe con claridad el motivo de éstas), conductas sexuales de riesgo y tatuajes en el cuerpo. Consultó por padecer un cuadro de dos meses de evolución consistente en ojo rojo derecho, asociado con dolor ocular y visión borrosa, con epífora sin secreciones. Había consultado en varias ocasiones al servicio de oftalmología y había recibido múltiples tratamientos, principalmente con esteroides tópicos, sin mejoría. Los

especialistas decidieron remitir para valoración por medicina interna y reumatología por posible necesidad de inmunosupresión sistémica por escleritis severa que no respondía a medicación tópica.

En la exploración física se encontró una conjuntiva sana, con vasos esclerales tortuosos de predominio conjuntival inferior en el ojo derecho. Sin nódulos, pero con inflamación activa, además de áreas de adelgazamiento focal, córnea clara sin tinciones, sin defectos epiteliales (**Figura 1**). La descripción fue compatible con escleritis, durante la hospitalización se observó mejoría parcial después de iniciado tratamiento con esteroide sistémico, prednisolona 50 mg cada 24 horas.

Los principales hallazgos de los exámenes de laboratorio realizados se muestran en el **Cuadro 1**. Llamaba la atención que las transaminasas estaban elevadas; sin embargo, al examen físico no había estigmas de hepatopatía.

Como parte del proceso diagnóstico se descartaron causas reumatológicas (ANCAS por IFI y



**Figura 1.** Escleritis anterior, difusa, con vasos esclerales tortuosos (predominio conjuntival inferior), sin nódulos, en un paciente con infección por virus de la hepatitis C.

**Cuadro 1.** Resultados relevantes de análisis paraclínicos en un paciente con escleritis

Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
Hemograma	HGB: 16 g/dL, HTO: 46.6%, WBC: 7330 $\mu$ L, NEU: 3750 $\mu$ L, LYM: 2.80 $\mu$ L, PLT: 250000 $\mu$ L	HGB: 13-18 g/dL, HTO: 40-54%, WBC: 4500-11,000 $\mu$ L, NEU: 2000-75,000 $\mu$ L, LYM: 1500-4000 $\mu$ L, PLT: 140,000-400,000 $\mu$ L
Hemoglobina glucosilada (%)	5.8%	Menor de 5.7%
Glucosa en ayunas (mg/dL)	104.5	74-106
Creatinina (mg/dL)	0.82	0.67-1.17
VIH por ELISA	Negativo	Negativo
VDRL	No reactivo	No reactivo
Antígeno superficie virus de hepatitis B (VHB)	0.45 (negativo)	Negativo
Anticuerpos contra el core total del VHB	0.09 (negativo)	0.0-1.0 (Negativo)
Anticuerpos contra el antígeno de superficie VHB (mUI/mL)	68.63 (positivo)	0.0-10
ANCAS por IFI y ELISA	Negativo	Negativo
Crioglobulinas	Negativo	Negativo
Factor reumatoideo (UL/mL)	6.8	0.0-14
Complemento C3 (mg/dL)	132.9	90-180
Complemento C4 (mg/dL)	23.3	10-40
PCR (mg/dL)	0.09	0.0-0.5
Deshidrogenasa láctica (U/L)	194	135-225
VSG (mm/hora)	13	0.0-20.0
ALT (UI/L)	80.0	0.0-41.0
AST (UI/L)	65.4	0.0-40.0
Bilirrubina total (mg/dL)	0.43	0.2-1
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.21	0.0-0.3
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.22	0.1-0.5
Fosfatasa alcalina (UI/L)	68	44-147
Gamma glutamil transferasa (UI/L)	61	15-73
Albúmina (g/dL)	4.0	3.5-5.0
Anticuerpos contra VHC	16.13 (positivo)	0.0-0.9
Carga viral para VHC (UI/mL)	1,365,380 (6.14 Log10)	0-12 (0.0-1.07 Log10)

ELISA negativos, factor reumatoideo negativo, complemento normal, crioglobulinas negativo y reactantes de fase aguda normales), medicamentos y algunas infecciosas (VDRL no reactivo, antígeno de superficie y antígeno contra el Core del virus de la hepatitis B: negativo, VIH negativo); sin embargo, se identificaron anticuerpos

para el virus de la hepatitis C positivos, con carga viral de 1,365,380 UI/mL (6.14 Log10), por ello se concluyó que el paciente cursaba con una infección por el virus de la hepatitis C que tenía como manifestación extrahepática escleritis en el ojo derecho. Se consideró apto para recibir terapia con antivirales de acción directa, razón

por la cual se ordenó genotipificación del VHC, ultrasonográfica basada en elastografía y valoración ambulatoria por hepatología.

## DISCUSIÓN

La escleritis suele ser un proceso inflamatorio, doloroso y grave que afecta principalmente la esclerótica; sin embargo, también puede afectar la córnea, la epiesclera adyacente y la úvea subyacente; por ello representa una amenaza importante para la visión.<sup>13</sup> La escleritis a menudo se confunde con la epiescleritis, que es la inflamación confinada a la esclera superficial. La epiescleritis es una forma leve de inflamación ocular que no amenaza la visión y que suele ser de naturaleza idiopática y no suele asociarse con la participación de otras estructuras oculares.<sup>9</sup>

La historia clínica cuidadosa, el examen ocular detallado, la investigación apropiada de la enfermedad ocular con o sin enfermedad sistémica subyacente y la intervención oportuna con la administración de fármacos inmunosupresores cuando sea necesario han mejorado el resultado a largo plazo para los pacientes con esta enfermedad.<sup>13</sup> Se han informado muchos organismos como posibles causas de escleritis, en contexto de una causa infecciosa, éstos pueden ser virales (Epstein-Barr, Coxsackie B5, varicela zoster y virus de la hepatitis C), bacteriana (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Pseudomonas aeruginosa*), micótica (*Aspergillus*) y parasitaria (*Toxoplasma gondii*). Sin embargo, éstos son poco frecuentes, especialmente en ausencia de queratitis infecciosa. Se cree que el mecanismo de inflamación en muchas infecciones es parcial o totalmente inmunitario.<sup>13</sup>

Llama la atención las múltiples manifestaciones que la infección por el VHC puede causar a nivel oftalmológico, además, no hay indicios de signos patognomónicos ni de síntomas de infección crónica por el VHC, pero la bibliografía en el

campo señala una serie de casos de asociación entre la infección viral crónica y diversas afecciones, tanto en el polo anterior (hiposecreción lagrimal, úlcera de Mooren, escleritis y tricomegalia), como en el polo posterior (trombosis de la vena retiniana central, edema macular cistoide o neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica).<sup>14,15</sup> La patogenia de los cambios oculares se debe posiblemente a la acción directa del virus y las reacciones inmunológicas a ciertos antígenos víricos e incluso a inmunocomplejos.<sup>16</sup> Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios que establezcan las correlaciones entre el nivel de viremia y las manifestaciones oculares.<sup>15</sup>

Las alteraciones de la superficie ocular secundaria a la infección por VHC se han descrito en la bibliografía desde hace varios años. Haddad y su grupo demostraron alteraciones en el 57% de los pacientes con VHC (16 de 28 pacientes) vs el 5% (1 de 20 pacientes) de los controles,<sup>17</sup> además, se ha identificado disminución importante en la producción lagrimal, así como afectación asociada de la glándula salival.<sup>18</sup> En un estudio realizado por Jacobi y colaboradores describieron 71 pacientes con infección crónica por VHC no tratada previamente, quienes fueron examinados en busca de síntomas oculares, agudeza visual y cambios oculares; los investigadores encontraron que el síndrome del ojo seco es la manifestación ocular observada con más frecuencia en la infección por VHC, además, solo identificaron dos pacientes con daño escleral, que estaban en el grupo de edad de 61 a 80 años (intervalo en el que también entraría el paciente de caso comunicado).<sup>8</sup>

Existe un reporte en la bibliografía publicado por Kedhar y su grupo en el que identificaron a una paciente de 49 años que cursó con escleritis necrotizante y queratopatía ulcerativa periférica asociada con la crioglobulinemia relacionada con el VHC; en contraste con el paciente de este caso, la medición de crioglobulinas fue



negativa, además, el daño escleral fue anterior y difuso. La infección crónica por VHC puede producir crioglobulinemia mixta con vasculitis de pequeños vasos, con afectación extrahepática que incluye glomerulonefritis membranosa, púrpura y neuropatía periférica; las manifestaciones oculares informadas de crioglobulinemia relacionada con el VHC incluyen la uveítis y la retinopatía.<sup>19</sup>

La infección por el virus de la hepatitis C debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con escleritis, después de un abordaje completo desde el interrogatorio y el examen físico.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de las manifestaciones del VHC a nivel oftalmológico puede ayudar en la detección temprana de esta infección. La escleritis no es la manifestación más usual del daño ocular por VHC; sin embargo, es importante conocer el amplio espectro de manifestación que esta enfermedad puede tener, sumado al hecho de que estas lesiones se caracterizan por ser crónicas y dolorosas, además, el tratamiento de la infección suele propiciar la remisión del daño ocular.

## REFERENCIAS

- Kretzer IF, do Livramento A, da Cunha J, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic-Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Scientific World J* 2014; 2014: 827849. doi: 10.1155/2014/827849.
- García Ferrera WO, Nodarse Cuní H, Moredo Romo E. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Perú* 2009; 29-3: 254-261.
- Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1166-71. doi: 10.1002/art.1780390714.
- Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13 (6): 423-7. doi: 10.1097/00055735-200212000-00014.
- Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003; 325: 135-48. doi: 10.1097/00000441-200303000-00006.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (1): 47-56. doi: 10.1097/00005792-200001000-00005.
- Baratz KH, Fulcher SF, Bourne WM. Hepatitis C-associated keratitis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (4): 529-30.
- Jacobi C, Wenkel H, Jacobi A, Korn K, Cursiefen C, Kruse FE. Hepatitis C and ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (5): 705-711. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.07.028>.
- Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (4): 469-76. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00710-8.
- McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M. Posterior scleritis. Clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology* 1999; 106: 2380-2386. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90543-2.
- Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994; 101: 389-396. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31325-x.
- Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995; 102: 687-692. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30970-0.
- Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Surv Ophthalmol* 2005; 50 (4): 351-63. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.04.001.
- Tsoumani A, Theopistos V, Katsanos K, Asproudis I, Tsiianos EV. Treatment and non-treatment related ocular manifestations in patients with chronic hepatitis B or C. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (8): 1123-31.
- Anisia-Luliana A, Alina C, Elena CR, Dorin C. Ophthalmological implications of the chronic infections with the hepatitis C virus. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59 (4): 263-268.
- Conca P, Tarantino G. Hepatitis C virus lymphotropism and peculiar immunological phenotype: effects on natural history and antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (19): 2305-8. doi: 10.3748/wjg.15.2305.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339 (8789): 321-3. doi: 10.1016/0140-6736(92)91645-o.
- Bertrand RHC, Bertrand ALX, Gomes TM, Ferreira ASP. An eye on hepatitis C: a review. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82 (2): 161-167. doi: 10.5935/0004-2749.20190027.
- Kedhar SR, Belair ML, Jun AS, Sulkowski M, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (6): 852-3. doi:10.1001/archophth.125.6.852.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4090>

## Sorpresa coronaria: angina como manifestación de una fístula coronario-pulmonar

### Coronary surprise: Angina as manifestation of a coronary-pulmonary fistula.

Ana Díaz-Montes,<sup>1</sup> Kenny Buitrago-Toro,<sup>2,3</sup> John Correa-Aldana,<sup>2,3</sup> Silvana Jiménez-Salazar,<sup>2,3</sup> Karent Tinjacá-Montaño,<sup>2,3</sup> Rafael Álvarez-Rosero<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad coronaria en pacientes sin comorbilidades siempre debe hacer sospechar afecciones adicionales que favorezcan estos eventos ya que habitualmente no es dependiente de enfermedad aterosclerótica.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 56 años que consultó por padecer dolor torácico con elevación de biomarcadores de daño miocárdico. Se llevó a cateterismo cardiaco con el que se identificó una fístula coronaria, que producía robo coronario que causó los síntomas anginosos. Se logró corrección endovascular del defecto con mejoría clínica.

**CONCLUSIONES:** Las fístulas coronarias son hallazgos infrecuentes de la angiografía coronaria. Se manifiestan principalmente con clínica anginosa o insuficiencia cardíaca. Las correcciones óptimas tempranas mejoran los desenlaces.

**PALABRAS CLAVE:** Angiografía coronaria; intervención coronaria percutánea; Colombia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Coronary heart disease in patients without comorbidities should always raise suspicion of additional conditions that favor these events since it is usually not dependent on atherosclerotic disease.

**CLINICAL CASE:** A 56-year-old female patient presented to the emergency department for chest pain with elevation of biomarkers of myocardial injury. A coronary arteriography was performed identifying a coronary arterial fistula, which produced coronary steal and angina. Endovascular correction of the defect was achieved successfully with clinical improvement.

**CONCLUSIONS:** Coronary fistulas are rare findings in coronary angiography procedures. Patients mainly present with angina or decompensated heart failure. Optimal early corrections improve outcomes.

**KEYWORDS:** Coronary angiography; Percutaneous coronary intervention; Colombia.

<sup>1</sup> Servicio de medicina interna, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Medicina interna.

<sup>3</sup> Grupo de investigación MI Dneuropsy. Universidad Surcolombiana, Colombia.

<sup>4</sup> Cardiólogo especialista en hemodinamia, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.

**Recibido:** 22 de marzo 2020

**Aceptado:** 22 de noviembre 2020

#### Correspondencia

Ana Díaz Montes  
anita\_rdiaz@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Díaz-Montes A, Buitrago-Toro K, Correa-Aldana J, Jiménez-Salazar S, Tinjacá-Montaño K, Álvarez-Rosero R. Sorpresa coronaria: angina como manifestación de una fístula coronario-pulmonar. Med Int Méx 2022; 38 (1): 198-202.



## ANTECEDENTES

La identificación de pacientes con infarto agudo de miocardio sin obstrucción de arterias coronarias (MINOCA por sus siglas en inglés) es cada vez más frecuente. Por lo general tienen menor carga de enfermedad, son menos comórbidos y usualmente más jóvenes en comparación con pacientes con eventos coronarios dependientes de placas ateroscleróticas. Sus causas son variadas y en ocasiones no se logra identificar la causa exacta del daño miocárdico.<sup>1</sup>

Aún es mucho lo que falta por aclarar en términos de tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio sin obstrucción de arterias coronarias, si bien al lograr identificar la causa exacta su control será de vital importancia en términos de pronóstico de acuerdo con la causa (disección coronaria, vasoespasmos, disfunción microvascular, desequilibrio entrega/demanda).<sup>2</sup>

Comunicamos el caso de una paciente que ingresó a urgencias por padecer dolor torácico anginoso cuya causa fue una fístula coronario-pulmonar. Se realizó manejo endovascular de forma exitosa y se continuó la vigilancia ambulatoria.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años de edad, hipertensa en tratamiento con enalapril 20 mg cada 12 horas, sin otros antecedentes de importancia y estando previamente asintomática con clase funcional I consultó por padecer un cuadro clínico de 10 días de evolución de dolor torácico opresivo retroesternal no irradiado que aumentaba con la actividad física y cedía parcialmente con el reposo. De manera concomitante refería sensación de disnea que fue aumentando progresivamente con la consecuente disminución de su clase funcional a NYHA III, por lo que decidió consultar al servicio de urgencias del Hospital

Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.

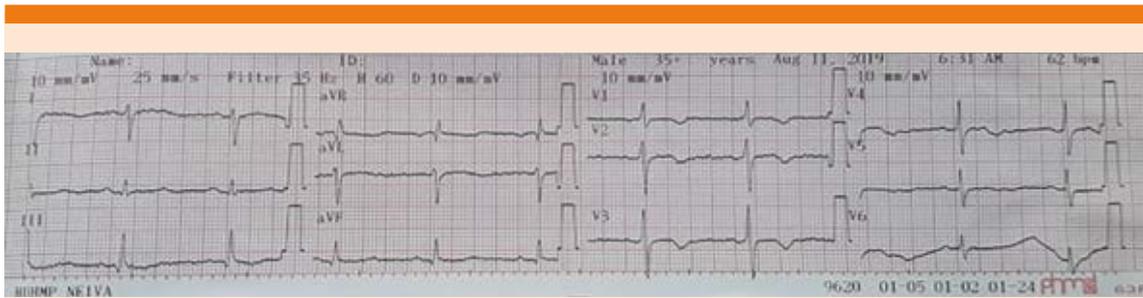
A su ingreso se encontró una paciente sin alteración en sus variables hemodinámicas con un electrocardiograma que puso de manifiesto un trastorno difuso de la repolarización (**Figura 1**). Los biomarcadores de daño miocárdico fueron francamente positivos, por lo que con alta sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se inició tratamiento antiisquémico óptimo según guías y se llevó a estratificación coronaria invasiva, previo ecocardiograma que identificó una fracción de eyección conservada del 54% pero hipocinesia de la pared septal, medial y apical del ventrículo izquierdo con alteración de la relajación tipo I.

La arteriografía coronaria no evidenció enfermedad aterosclerótica significativa; sin embargo, se encontró una fístula coronario-pulmonar que se originaba desde el tercio proximal y medio de la arteria descendente anterior hasta el tronco pulmonar de alto flujo con robo coronario subsecuente y otra de más pequeño calibre dependientes de la arteria circunfleja, a lo que se dio cierre percutáneo y embolización de la fístula principal con coils, exitosamente con disminución del 80% del flujo y un 20% residual a expensas de fístula anexa de muy pequeño calibre que no ameritaron corrección. **Figura 2**

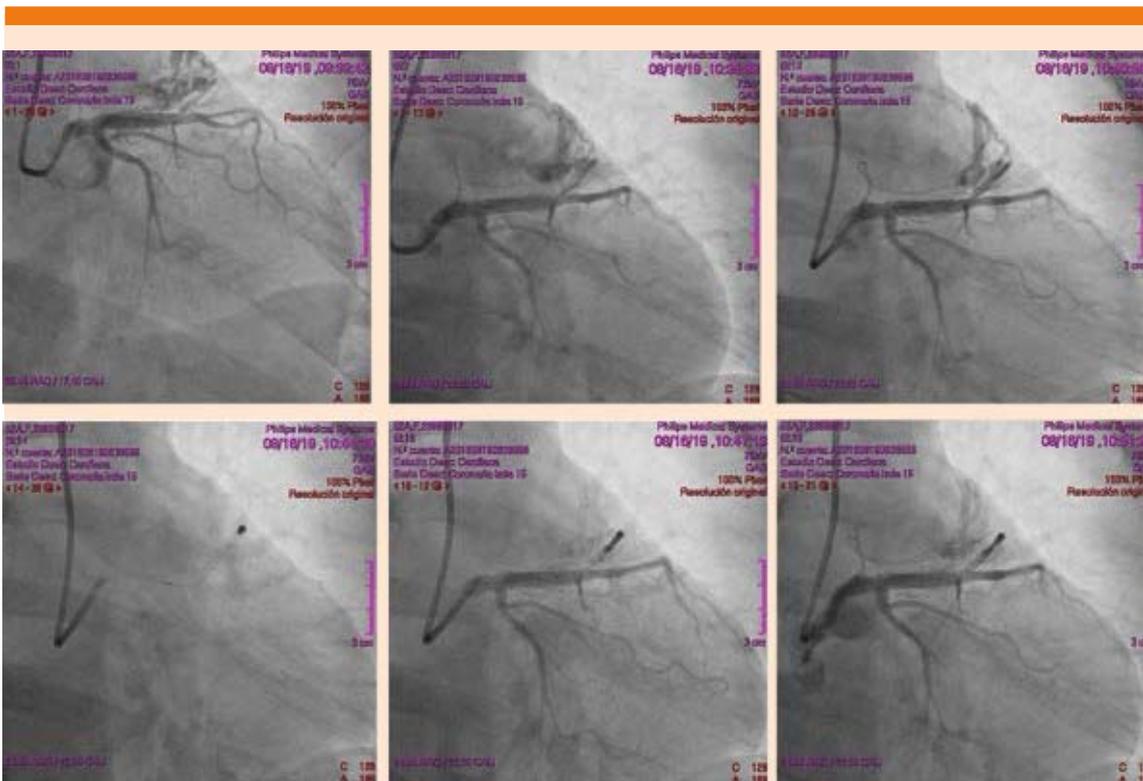
La paciente tuvo evolución clínica satisfactoria sin complicaciones adicionales y egresó con doble antiagregación y seguimiento ambulatorio minimizando comorbilidades y factores de riesgo.

## DISCUSIÓN

Las fístulas coronarias fueron descritas en 1865 por Krause y posteriormente reafirmadas por Haller y Little. Actualmente se definen como anomalías poco frecuentes que derivan en una comunicación anormal entre una arteria coro-



**Figura 1.** Electrocardiograma de ingreso al servicio de urgencias que muestra inversión de la onda T en la cara anterior.



**Figura 2.** Arteriografía coronaria que evidencia comunicación entre la ADA y el tronco de la arteria pulmonar, como hallazgo adicional se observa una fístula de pequeño calibre dependiente de la arteria circunfleja; en los paneles inferiores se evidencia corrección mayoritaria de la fístula al terminar el procedimiento.



naria y uno de los vasos o cámaras cardíacas adyacentes, aunque se han descrito casos excepcionales de fístulas coronarias hacia otras estructuras torácicas, como el árbol bronquial.<sup>3,4</sup>

Las anomalías anatómicas del árbol coronario, no necesariamente sintomáticas, pueden encontrarse en el 0.2 al 5.8% de la población general, con una identificación por arteriografía coronaria aproximada del 0.3 al 0.8% de pacientes que son llevados a estratificación invasiva por cualquier razón. Las fístulas coronarias, como en nuestro caso, se identifican en el 0.002%, representando así el 0.4% de todas las malformaciones cardíacas y el 14% de todas las anomalías conocidas de las arterias coronarias.<sup>3,5,6</sup>

La mayor parte de las fístulas de las arterias coronarias son congénitas y múltiples. Hasta el 45% pueden estar asociadas con tetralogía de Fallot, ductus arterioso y comunicación interauricular o ventricular. La arteria coronaria derecha es la afectada con más frecuencia, su daño se identifica hasta en el 52% de los casos, seguida por la arteria descendente anterior en el 30% y la arteria circunfleja en el 18%.<sup>7,8,9</sup>

A pesar de que los casos congénitos se han descrito ampliamente quizá por sinusoides persistentes entre los lúmenes del corazón tubular primitivo en el periodo embrionario temprano, gran parte de las fístulas coronarias son secundarias a endocarditis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, neoplasias, disección aórtica y a procedimientos invasivos, como biopsia endomiocárdica, angioplastia coronaria, reemplazo valvular y colocación de marcapasos.<sup>5,10</sup>

No hay una clasificación universalmente aceptada de las fístulas coronarias. La clasificación más utilizada es aquella en la que se resalta el sitio de drenaje de la fístula y la divide en dos tipos, coronario-cameral y coronario-pulmonar. La primera es la más común y generalmente

son asintomáticas. La segunda representa un trayecto fistuloso entre las arterias coronarias y la vasculatura pulmonar, a su vez subdividida en dos, las de una única conexión fistulosa entre la arteria coronaria derecha o izquierda y el tronco pulmonar y las que tienen múltiples conexiones fistulosas de pequeño calibre.<sup>9</sup>

En términos clínicos, este tipo de fístulas son asintomáticas y su diagnóstico es incidental en estudios cardiovasculares con sospecha de otra afección, como en el caso comunicado. De acuerdo con la magnitud y volumen del flujo de la fístula pueden aparecer síntomas de insuficiencia cardíaca o de secuestro coronario, como están descritos en el caso que comunicamos. Se han reportado síncope recurrentes, especialmente con las de diámetro superior a 5 mm. En los casos de fístulas coronario-bronquiales los episodios de hemoptisis o disnea pueden ser el síntoma cardinal.<sup>9</sup> Al examen físico la existencia de un soplo continuo, que es de tono más bajo en posición supina en comparación con el ductus arterioso permeable y se acentúa durante la diástole, puede alertar al clínico sobre el diagnóstico.<sup>10,11,12</sup>

El diagnóstico se fundamenta en angiografía coronaria, considerada el patrón de referencia para definir la anatomía de la fístula. La tomografía o resonancia son útiles para caracterizar detalles anatómicos de la fístula y estructuralidad cardíaca y poder definir el mejor abordaje terapéutico.<sup>9,10</sup>

El diagnóstico diferencial debe incluir principalmente la enfermedad de Kawasaki, la arteritis de Takayasu y ectasia de la arteria coronaria relacionada con la aterosclerosis y el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda.<sup>9</sup>

El tratamiento de las fístulas coronario-pulmonares puede darse por vía endovascular con embolismo o a través de la ligadura quirúrgica.

La elección de la técnica para el cierre depende de su morfología, curso, tortuosidad y la existencia de dilataciones aneurismáticas u otra cardiopatía. En las fístulas de gran calibre debe realizarse el cierre independientemente de los síntomas, las de pequeño y mediano calibre solo se cierran si son sintomáticas con seguimiento clínico y ecocardiográfico cada 3 a 5 años, especialmente porque el cierre espontáneo ocurre hasta en el 2% de los casos.<sup>5,12</sup>

El manejo endovascular se recomienda en fístulas de pequeño calibre, con un único sitio de drenaje, un origen proximal y ausencia de trastornos cardiacos concomitantes. Debe evitarse en pacientes con múltiples conexiones fistulosas y angulaciones agudas que hacen que técnicamente sea difícil, en este caso el tratamiento quirúrgico es el de elección.<sup>9,10</sup>

Se ha reportado la recanalización del trayecto fistuloso en un 10% de los casos, siendo más frecuente en los primeros años. Asimismo, es de destacar que se sugiere la profilaxis contra endocarditis bacteriana a todos los pacientes con fístulas coronarias que se someterán a procedimientos dentales, gastrointestinales o urológicos.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONES

Las fístulas coronarias son hallazgos infrecuentes de la angiografía coronaria realizada usualmente en el contexto de sospecha de enfermedad coronaria aterosclerótica o insuficiencia cardiaca, usualmente con fracción de eyección severamente deprimida que no se correlaciona con comorbilidades importantes que lo expliquen. Las correcciones óptimas tempranas, principalmente de forma endovascular, mejoran los desenlaces y el pronóstico del paciente.

## REFERENCIAS

1. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Krumholz HM. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Association* 2018; 7 (13): e009174. doi: 10.1161/JAHA.118.009174.
2. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Bolger AF. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139 (18): e891-e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>.
3. Zhang LJ, Chowdhury SM, Lu GM. CT de anomalías de la arteria coronaria. En: Schoepf U, editor. *CT del corazón. Imágenes médicas contemporáneas*. Totowa, NJ: Humana, 2019.
4. Jagadeesan BD, Liao KK, Raveendran G. Embolization of a complex coronary to pulmonary artery fistula using balloon assisted liquid embolic injection: A novel technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 97 (7): E453-E455. doi: 10.1002/ccd.27677.
5. Buccheri S, Rosa-Chirco P, Geraci S, Caramanno G, Cortese B. Coronary artery fistulae: anatomy, diagnosis and management strategies. *Heart Lung Circulation* 2018; xx: 1-12.
6. Sankardas, Mulasari Ajit & Sivakumar, Kothandam & Dalvi, Bharat. Chapter Title Catheter Closure of Coronary Artery Fistula, 2014.
7. Azour L, Jacobi A, Alpert J, Uppu S, Latson L, Mason D, Cham M. Congenital coronary artery anomalies and implications. *J Thoracic Imag* 2018; 33: 1. 10.1097/RTI.0000000000000338.
8. Al-Douri A, Cedars A, Tran D. Coronary artery fistula between the left anterior descending artery and pulmonary artery. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; (1): 64-66.
9. Yun G. Coronary artery fistulas: Pathophysiology, imaging findings, and management. *RadioGraphics* 2018; 38: 688-703. doi: 10.1148/rg.2018170158.
10. Cherian M, Poyyamoli S, Mehta P. Endovascular management of a coronary artery to pulmonary artery fistula with detachable balloons: a case report. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8 (3): 399-402. doi:10.21037/cdt.2017.11.07.
11. Brothers J, Jacobs M. Coronary artery anomalies. *Critical Heart Disease in Infants and Children* 2019; 670-682.e3.
12. Liu X, Zhang L, Qi Z, Fan M, Ge J. The characteristics of coronary-pulmonary artery fistulas and the effectivity of trans-catheter closure: a single center experience. *Thorac Dis* 2019; 11 (7): 2808-2815. doi: 10.21037/jtd.2019.06.60.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4096>

## Úlcera cutánea de larga evolución en un paciente con VIH

### Long-term skin ulcer in a patient with HIV.

Noel Roig-Marín,<sup>1</sup> Pablo Roig-Rico,<sup>1,2</sup> María José Mayol-Belda,<sup>1,3</sup> José Miguel Seguí-Ripoll<sup>1,2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leishmaniasis tiene amplia distribución en todo el mundo. Se estima una prevalencia general global de 12 millones de afectados. Existen diversas áreas endémicas, como la cuenca mediterránea, concretamente España. Se trata de una infección oportunista que es más frecuente en personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La leishmaniasis visceral tiene mayor incidencia que la leishmaniasis cutánea en los pacientes VIH; la cutánea es una forma infrecuente.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 32 años de edad, exadicto a drogas por vía parenteral, diagnosticado por infección por VIH y hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C. Ingresó por padecer una lesión exofítica, ulcerada exudativa en la cara anteroexterna del miembro inferior izquierdo, de siete meses de evolución. En la exploración física destacó únicamente hepatoesplenomegalia. La biopsia de la lesión cutánea evidenció infiltrado inflamatorio en la dermis con histiocitos con abundantes *leishmanias* en el citoplasma. La punción de médula ósea fue negativa para *Leishmania*. El paciente recibió tratamiento con antimonio de meglumina intramuscular (Glucantime) a dosis habituales durante cinco semanas. Con ello, se consiguió una evolución favorable; sin detectar el patógeno en una biopsia posterior.

**CONCLUSIONES:** En un área endémica de *Leishmania*, como España, ante un paciente con VIH que padece una lesión papulonodular en una zona expuesta, de larga evolución y que puede ulcerarse, debemos sospechar leishmaniasis. Por ello, debe realizarse una biopsia diagnóstica para su confirmación.

**PALABRAS CLAVE:** Leishmaniasis cutánea; VIH; úlcera cutánea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Leishmaniasis is found with a wide distribution around the world. An overall global prevalence of 12 million people affected is estimated. There are various endemic areas, such as the Mediterranean countries, specifically Spain. It is an opportunistic infection that is more common in people with the human immunodeficiency virus (HIV). Visceral leishmaniasis has a higher incidence than cutaneous leishmaniasis in HIV patients. Cutaneous leishmaniasis is an infrequent form.

**CLINICAL CASE:** A 32-year-old male, formerly addicted to intravenous drugs, diagnosed with HIV infection and chronic liver disease caused by the hepatitis C virus. He was hospitalized because of an exophytic lesion, exudative ulceration in the antero-lateral face of the left lower limb, seven months in evolution. After being physical examined, the patient was only found with hepatosplenomegaly. A biopsy of the skin lesion showed inflammatory infiltrate in the dermis with histiocytes and abundant *leishmania* in the cytoplasm. Bone marrow puncture was negative for *Leishmania*. The patient was treated with intramuscular meglumine antimoniate (Glucantime) at usual doses for five weeks. The patient responded well to treatment; no pathogens were detected in subsequent biopsies.

**CONCLUSIONS:** In such a country as Spain where *Leishmania* is endemic, the presence of an HIV patient with a long-lasting papulonodular lesion in exposed skin, which can ulcerate, should make us suspect leishmaniasis. Therefore, a diagnostic biopsy should be performed for confirmation.

**KEYWORDS:** Cutaneous leishmaniasis; HIV; Skin ulcer.

<sup>1</sup> Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante, España.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche.

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España.

**Recibido:** 24 de marzo 2020

**Aceptado:** 2 de junio 2020

#### Correspondencia

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

**Este artículo debe citarse como:** Roig-Marín N, Roig-Rico P, Mayol-Belda MJ, Seguí-Ripoll JM. Úlcera cutánea de larga evolución en un paciente con VIH. Med Int Méx 2022; 38 (1): 203-206.

## ANTECEDENTES

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa con una amplia distribución en todo el mundo. Su prevalencia global general es de 12 millones de casos; se estima una incidencia anual de 2 millones de casos (un millón y medio de casos de leishmaniasis cutánea y medio millón de casos de leishmaniasis visceral).<sup>1</sup>

Algunos países con mayor incidencia de esta enfermedad son Arabia Saudita, Afganistán, Irán, Libia, Brasil y Perú. La prevalencia también es alta en el área mediterránea, concretamente en España. La leishmaniasis se considera endémica en las siguientes comunidades autónomas españolas: Comunidad Valenciana, Aragón, Andalucía, Castilla y León, Cantabria, Islas Baleares, Cataluña, Navarra, Extremadura, La Rioja, Madrid y Murcia.<sup>1</sup>

La leishmaniasis se relaciona con los bajos estratos sociales en los que la pobreza es predominante; se ha descrito con dos formas clínicas principales: leishmaniasis visceral y cutánea.<sup>2</sup>

Se trata de una infección oportunista que es más frecuente en personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); comportándose éste como un factor de riesgo. La evidencia disponible actual sugiere que la leishmaniasis visceral tiene mayor incidencia que la cutánea en los pacientes con VIH; la cutánea es una forma infrecuente.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad, exadicto a drogas por vía parenteral, diagnosticado por infección por VIH, sin recibir tratamiento anti-retroviral, y hepatopatía crónica por virus de hepatitis C. Ingresó al hospital por padecer una lesión exofítica, ulcerada exudativa en la cara anteroexterna del miembro inferior izquierdo, de siete meses de evolución. **Figura 1**



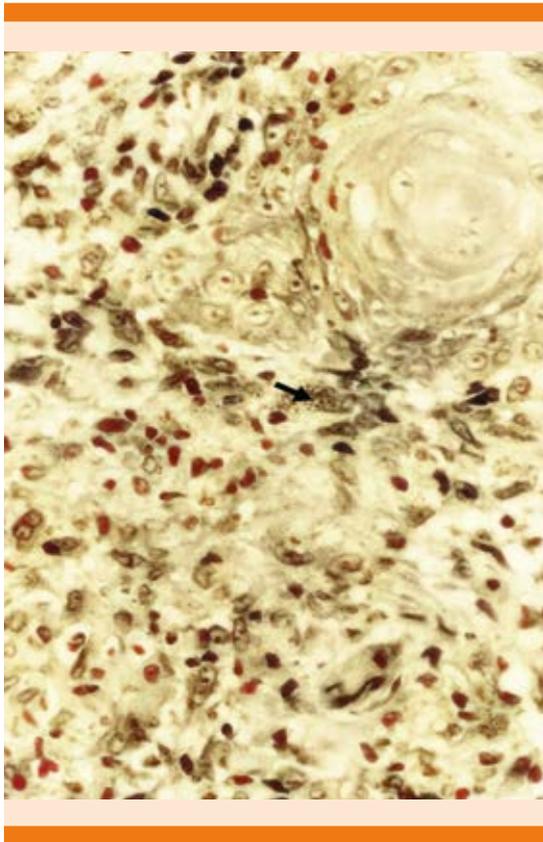
**Figura 1.** Lesión exofítica, ulcerada, exudativa en la cara anteroexterna del miembro inferior izquierdo.

No refería fiebre ni otro síntoma acompañante. El resto de la exploración física solo mostró hepatoesplenomegalia. La analítica mostró los siguientes resultados: leucocitos 4300 mil/mm<sup>3</sup>; Hb 9.4 g/dL; plaquetas 81,000/μL; índice de Quick de 74%, tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) de 48 segundos; bilirrubina total de 0.9 mg/dL; aspartato transferasa (AST/GOT) de 301 U/L; alanina transferasa (ALT/GPT) de 124 U/L; gamma-glutamil transferasa (GGT) de 58 U/L; fosfatasas alcalinas de 425 U/L; lactato deshidrogenasa (LDH) de 417 U/L; velocidad de sedimentación globular (VSG) de 116 mm/h. Los linfocitos CD4 se encontraban a concentracio-

nes de  $333/\text{mm}^3$ . La serología para *Leishmania* mostró ELISA positivo.

La biopsia de la lesión cutánea evidenció infiltrado inflamatorio en la dermis con histiocitos con abundantes leishmanias en el citoplasma (**Figura 2**). La punción de médula ósea fue negativa para *Leishmania*.

Se trató al paciente con antimionato de meglumina intramuscular (Glucantime) a dosis habituales durante cinco semanas. Con ello, se consiguió una evolución favorable; sin detectar el patógeno en una biopsia posterior.



**Figura 2.** Biopsia de la lesión cutánea con infiltrado inflamatorio de la dermis, con histiocitos y abundantes leishmanias en el citoplasma.

## DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea puede mostrar una serie de rasgos particulares en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo si es grave, incluyendo polimorfismo clínico con formas atípicas, diseminación del parásito e, incluso, la posibilidad de visceralización.<sup>4</sup>

Las lesiones atípicas de la leishmaniasis cutánea pueden manifestarse dentro de un grupo muy heteróclito, como una úlcera lupoidea, volcánica eritematosa, erisipeloides, chancriforme, paroniquial, verrugosa, zosteriforme, anular, seca, eccematosa, anular y esporotricoides. A simple vista, son lesiones que aparentan ser resultantes de afecciones como pseudolinfoma, carcinoma de células escamosas y basocelular, micosis profunda y subcutánea.<sup>5</sup> Nuestro paciente tenía una gran úlcera cutánea típica de pacientes inmunodeprimidos, como lo describieron Giavedoni y su grupo.<sup>1</sup>

Asimismo, en otro artículo de revisión de leishmaniasis americana se encuentran también úlceras cutáneas, pero en el contexto de una leishmaniasis visceral, por lo que se diferencia del caso que se expone.<sup>6</sup>

Respecto al tratamiento, los antimoniales pentavalentes son el tratamiento de primera elección contra la leishmaniasis cutánea, incluso en las formas atípicas y los individuos con VIH.<sup>5</sup> Por ello, la terapia escogida para el paciente del caso clínico fue la adecuada.

Algunas de las características de la leishmaniasis cutánea es su dificultad diagnóstica en infectados por VIH;<sup>7</sup> incluso, su aparición puede llegar a ser el primer indicio de que el paciente tiene VIH.<sup>8</sup> En cuanto al diagnóstico, un recurso rápido es la biopsia con la que se realiza un examen histológico o directo,<sup>6</sup> tal y como se hizo en el caso clínico expuesto.

## CONCLUSIONES

En la leishmaniasis cutánea la realización de la biopsia de la lesión cutánea permite confirmar el diagnóstico, de modo que es la herramienta principal que contribuirá a la determinación de la identificación del origen de la afección cutánea.

El tratamiento contra las formas de leishmaniasis cutánea son los antimoniales pentavalentes.<sup>5</sup> Por ello, el tratamiento prescrito al paciente fue el adecuado, a pesar de que se podría pensar en otras terapias.

En un área endémica de *Leishmania*, como es España, un paciente con VIH que tiene una lesión papulonodular en una zona expuesta, de larga evolución y que puede ulcerarse, nos debe hacer sospechar leishmaniasis. Por ello, debe realizarse una biopsia diagnóstica para su confirmación.

## REFERENCIAS

1. Giavedoni P, Iranzo P, Fuertes I, Estrach T, Alsina Gibert M. Leishmaniasis cutánea. Experiencia de 20 años en un hospital español de tercer nivel. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 310-6. DOI: 10.1016/j.ad.2014.12.003.
2. Burza S, Croft S, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018; 392 (10151): 951-70. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
3. Tangie L, Desmond A, Aminde L, Ako A, Halle P. Cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised HIV patient in Kumbo, Northwest region of Cameroon: case report. *BMC Res Notes* 2017; 10 (1): 425. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2751-1>.
4. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (4): 286-99. doi: 10.1111/1469-0691.12556.
5. Meireles C, Maia L, Soares G, Teodoro I, Gadelha M, da Silva C, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Acta Trop* 2017; 172: 240-254. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.05.022.
6. Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Cruz-Reyes MA, Sosa-López R, Arango-Díaz A, González-Sánchez E. Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2013; 29: 204-209.
7. Ouadi Z, Akhdari N, Hocar O, Amal S, Tassi N. Polymorphisme lésionnel de la leishmaniose cutanée révélant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Med Mal Infect* 2016; 46 (7): 393-5. Doi : 10.1016/j.med-mal.2016.06.001.
8. Bumb R, Salotra P, Soni P, Prasad N, Khandelwal K, Ghiya B, et al. Unresponsive cutaneous leishmaniasis and HIV co-infection: Report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77 (2): 251. doi: 10.4103/0378-6323.77484.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpare.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpare.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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.4100>

## Efecto Macklin asociado con influenza A (H1N1) y asma

### Macklin effect associated to influenza A (H1N1) and asthma.

Ivonne Martínez-Martínez,<sup>1</sup> Humberto Ochoa-Salmonán,<sup>2</sup> Daniela Cabrera-Palos,<sup>1</sup> Ricardo Cabrera-Jardines<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El efecto Macklin se refiere a una serie de eventos en la que ocurre un neumomediastino. Sus causas pueden ser múltiples, entre las que se encuentran tos, maniobra de Valsalva, asma e infecciones, otras condiciones que lo exacerban son vómito intenso, trauma cerrado de tórax, hipo y barotrauma. La fisiopatogenia más ampliamente aceptada en la aparición del neumomediastino espontáneo es la sobredistensión alveolar secundaria a altos volúmenes en los mismos que condicionan rupturas. La manifestación clínica puede caracterizarse por disnea, dificultad respiratoria y voz nasal. El diagnóstico se corrobora con tomografía computada de tórax al evidenciar la disección perivascular y peribronquial, esto es evidente en hasta un 89-100% de los casos. El tratamiento es básicamente conservador, sintomático y dirigido a corregir la causa primaria. La recurrencia es excepcional y puede llegar a ser común en pacientes con una causa persistente, como asma y neumopatía intersticial.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 46 años, ingresada con datos de exacerbación asmática secundaria a influenza A (H1N1), complicada con neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumonía. La paciente fue tratada de forma conservadora con oseltamivir, oxígeno suplementario, broncodilatadores inhalados, esteroides inhalados, con respuesta favorable al tratamiento.

**CONCLUSIONES:** La sospecha de efecto Macklin debe tenerse en mente, pues si bien el curso de la enfermedad suele ser benigno con recuperación total, las comorbilidades pueden condicionar una evolución poco favorable.

**PALABRAS CLAVE:** neumomediastino; asma; influenza.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The Macklin effect refers to a series of events in which a pneumomediastinum occurs. Its causes can be multiple, among which are cough, Valsalva maneuver, asthma and infections, other conditions that exacerbate it are intense vomiting, closed chest trauma, hiccups and barotrauma. The most widely accepted physiopathogenesis in the development of spontaneous pneumomediastinum is secondary alveolar overdistention to high volumes, which causes ruptures. The clinical presentation can be characterized by dyspnea, respiratory distress and nasal voice. The diagnosis is corroborated with computed tomography of the thorax, evidencing the presence of perivascular and peribronchial dissection, this being evident in up to 89-100% of cases. Treatment is basically conservative, symptomatic and aimed at correcting the primary cause. Recurrence is exceptional, and it could become common in patients with a persistent cause such as asthma and interstitial pneumopathy.

**CLINICAL CASE:** A 46-year-old female patient, admitted with asthma exacerbation data secondary to influenza A (H1N1), complicated with pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and pneumonia. The patient was treated conservatively with oseltamivir, supplemental oxygen, inhaled bronchodilators, inhaled steroids, with a favorable response to treatment.

**CONCLUSIONS:** Suspicion of Macklin effect should be in mind, because, even when the course of the disease usually is benign with total recovery, comorbidities may condition a little favorable condition.

**KEYWORDS:** Pneumomediastinum; Asthma; Influenza.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Urgencias.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

**Recibido:** 25 de marzo 2020

**Aceptado:** 13 de julio 2020

#### Correspondencia

Humberto Ochoa Salmonán  
hochoas2528@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Martínez I, Ochoa-Salmonán H, Cabrera-Palos D, Cabrera-Jardines R. Efecto Macklin asociado con influenza A (H1N1) y asma. Med Int Méx 2022; 38 (1): 207-213.

## ANTECEDENTES

La influenza tipo A y B se asocian con importante morbilidad y mortalidad cada año. Se estima que en Estados Unidos la incidencia de influenza sintomática fue del 8% en el periodo de 2010 a 2016. La mayoría de los pacientes se recuperan de forma satisfactoria. Los factores de riesgo de complicaciones por influenza son los extremos de la vida, embarazo, periodo posparto hasta 2 semanas, pacientes con enfermedades neurológicas, afecciones médicas crónicas, como enfermedades pulmonares, cardíacas o metabólicas.<sup>1,2</sup> El diagnóstico y tratamiento adecuados de forma temprana reducen la duración de los síntomas, así como el riesgo de algunas complicaciones, como bronquitis, otitis media y neumonía, asimismo, reducen el tiempo de hospitalización y la mortalidad en los grupos de riesgo.<sup>3,4</sup>

Por otro lado, el asma afecta a cerca de 300 millones de personas en todo el mundo, siendo un problema de salud global que afecta a pacientes de todas las edades y en ciudades industrializadas. Los factores que pueden exacerbar la enfermedad incluyen enfermedades virales, alérgenos en casa o en el ambiente laboral, humo de tabaco, ejercicio y estrés. De igual manera, algunos fármacos pueden desencadenarlo, como los beta-bloqueadores, aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides. Las exacerbaciones de asma son más comunes en pacientes con enfermedad mal controlada o en pacientes con factores de riesgo.<sup>5</sup>

El neumomediastino puede dividirse en dos grupos: neumomediastino espontáneo con una causa primaria obvia y neumomediastino secundario a una causa patológica, responsable y demostrable, como puede ser traumatismo, infecciones intratorácicas, perforación esofágica, entre otras. El neumomediastino espontáneo, o efecto Macklin, es una complicación rara en

pacientes asmáticos, su incidencia se estima entre 0.2 y 0.3%. Es una complicación que amenaza la vida si no se diagnostica y trata de forma temprana y adecuada. El riesgo de padecer neumomediastino a tensión justifica el ingreso de estos pacientes a una unidad de terapia intensiva (UTI), por las complicaciones y manejo agresivo derivado de éstas.<sup>6,7</sup>

Comunicamos el caso de una paciente de 46 años, ingresada a hospitalización con datos de exacerbación asmática secundaria a influenza A (H1N1), complicada con neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumonía. La paciente fue tratada de forma conservadora con oseltamivir, oxígeno suplementario, broncodilatadores inhalados y esteroides inhalados, con respuesta favorable, por lo que fue dada de alta cinco días posteriores a su ingreso.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años, que ingresó al servicio de Urgencias con disnea. Tenía el antecedente de asma bien controlada desde la edad de 20 años, tratada por un médico internista con budesonida 200 µg cada 12 horas, salbutamol 100 µg como rescate, siendo requerido durante la última semana previo a su ingreso. Además, la paciente era alérgica a polvo, polen, ácaros, pelo de perros y gatos y plumas de pájaros.

Inició su padecimiento una semana previa a su ingreso a Urgencias con astenia, adinamia, disfagia, disnea de medianos esfuerzos, por lo que se administraron dosis de salbutamol como rescate, sin mejoría, pasados 4 días se agregó fiebre de 38°C y tos no productiva, acudió a consulta y fue tratada con levofloxacino 750 mg cada 24 horas y dexametasona 8 mg cada 24 horas. Persistió con síntomas con dolor opresivo, retroesternal de aparición súbita, de moderada intensidad, sin irradiaciones, con aumento de disnea, que llegó a ser incapacitante, por lo

que acudió a valoración a Urgencias. A su ingreso tenía presión arterial de 150/60 mmHg, 120 latidos por minuto, 26 respiraciones por minuto, saturación parcial de oxígeno de 80% al aire ambiente. A la exploración se apreció uso de músculos accesorios de la respiración, disminución de entrada y salida de aire en ambas bases pulmonares, con sibilancias espiratorias en la región interescapular bilateral, los ruidos cardiacos con adecuado tono e intensidad, con sonido crepitante sincronizado con los latidos cardiacos (signo de Hamman). Se palparon crepitantes y enfisema subcutáneo en ambas caras laterales del cuello. Se tomaron gases arteriales que reportaron un pH 7.45,  $p\text{CO}_2$  30.9 mmHg,  $p\text{O}_2$  44.2 mmHg,  $\text{HCO}_3$  21.6 mEq/L,  $\text{SaO}_2$  77%, lactato 1.0 mmol/L. Con estos datos en el servicio de Urgencias se solicitaron laboratorios, con PCR para influenza A (H1N1) 2009 positiva, tinción de Gram negativa, biometría hemática con hemoglobina de 14.2 g/dL, hematócrito 48.6%, plaquetas 396,000, leucocitos 8700, neutrófilos totales 6960, linfocitos totales 690. La radiografía de tórax posteroanterior y lateral (**Figura 1**) reportó consolidación en el lóbulo



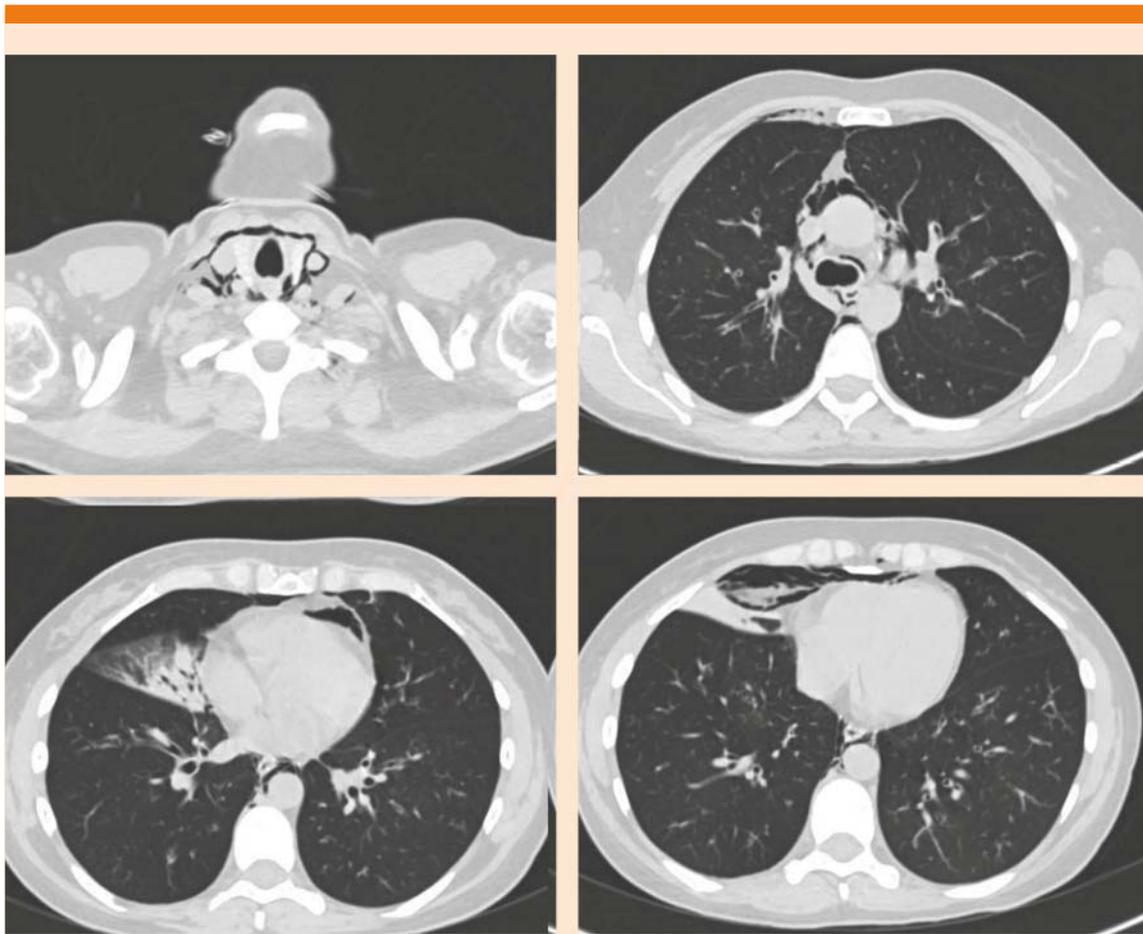
**Figura 1.** Radiografía posteroanterior y lateral de tórax: se observa engrosamiento peribroncovascular parahiliar bilateral, así como zona de aumento de la radiopacidad con broncograma aéreo en topografía del lóbulo medio que es más evidente en la proyección lateral. Imágenes lineales radiolúcidas en topografía del mediastino que se hacen evidentes en la proyección lateral.

medio e imagen sugerente de neumomediastino, por los hallazgos se complementó con una tomografía de tórax simple que reportó neumonía multisegmentaria y neumomediastino (**Figura 2**) y esofagograma con medio de contraste hidrosoluble, sin evidencia de lesión estructural (**Figura 3**). Se inició tratamiento con puntas nasales a 3 L/minuto, metilprednisolona 100 mg dosis única, micronebulizaciones con salbutamol 5 mg en micronebulizaciones, bromuro de ipratropio 500  $\mu\text{g}$ , con esto se redujeron las sibilancias y la disnea, además se indicó oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días. Ya en unidad de terapia intermedia se continuó, además, con tratamiento con bromuro de ipratropio/salbutamol 1.68 mg/8.77 mg cada 8 horas y budesonida 100  $\mu\text{g}$  cada 12 horas.

La evolución de la paciente fue favorable, a las 24 horas ya sin disnea, aún dependiente de oxígeno, por lo que continuó el tratamiento establecido, 48 horas posteriores a su ingreso ya no tenía signo de Hamman ni crepitantes en el cuello. Se decidió su egreso 5 días posteriores a la valoración inicial. Una nueva tomografía de tórax (**Figura 4**) realizada tres semanas posteriores a su egreso, comparada con la tomografía inicial, ya no mostró neumomediastino. La paciente continuó sus actividades habituales sin repercusión en la clase funcional.

## DISCUSIÓN

El neumomediastino es una afección rara, aún más en pacientes asmáticos en quienes se ha reportado una incidencia del 0.2-0.3% en casos de asma exacerbada. El curso de la enfermedad es, por lo general, favorable, sin otras complicaciones asociadas. Las causas más comunes son tos, asociada con la maniobra de Valsalva, exacerbaciones de asma e infecciones, otras condiciones que lo exacerban son vómito intenso, trauma cerrado de tórax, hipo, barotrauma, práctica de buceo y casi ahorcamiento. La manifestación



**Figura 2.** Tomografía simple de tórax: abundante aire en el mediastino que disecciona hasta el cuello, sin datos de lesión en el esófago árbol traqueobronquial. Zona hiperdensa con broncograma aéreo que ocupa ambos segmentos del lóbulo medio.

clínica puede acompañarse de disnea, dolor en el cuello, dificultad respiratoria y enfisema subcutáneo. Este último puede detectarse hasta en un 95% de los casos. Un signo poco menos frecuente y quizás infravalorado es la rinolalia (voz nasal).<sup>6,8,9</sup> También puede asociarse con neumopericardio, produciendo taponamiento cardíaco, neumoperitoneo y neumorraquis. En la mayoría de los casos es de alivio espontáneo y rara vez sobrevienen complicaciones graves.<sup>10</sup> El neumomediastino espontáneo ocurre predo-

minantemente en hombres jóvenes, en quienes puede identificarse un evento desencadenante en, incluso, el 39 al 75% de los casos. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son fiebre mayor de 38.5°C, leucocitosis, concentraciones de proteína C reactiva menores de 5 mg/L y cuando ocurren no conllevan un peor pronóstico. Por imagen se identifica el efecto Macklin al evidenciar en una tomografía computada la disección perivascular y peribronquial, esto es evidente hasta en un 89-100% de los casos, el



**Figura 3.** Esofagograma con medio de contraste hidrosoluble: no se observa fuga del material de contraste. Con aire en el mediastino y en el espacio prevertebral en topografía cervical.

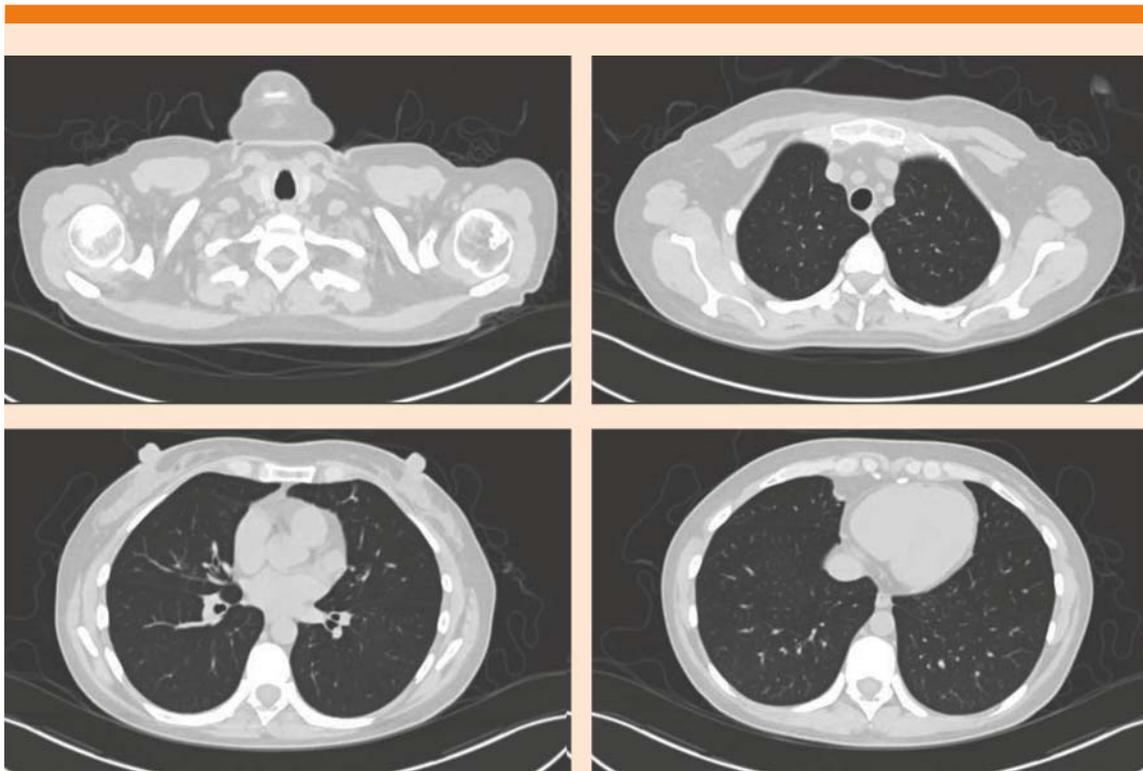
uso de la tomografía computada es más efectivo que el de radiografías de tórax por sí solas en el diagnóstico del neumopericardio.<sup>11-14</sup>

La fisiopatogenia más ampliamente aceptada en la aparición del neumomediastino espontáneo es la sobredistensión alveolar secundaria a altos volúmenes en los mismos que condiciona rupturas cuando existe un gradiente de presión lo suficientemente elevado entre el alvéolo y el espacio intersticial adyacente. Posteriormente

el aire libre diseca los tejidos desde la ruptura alveolar a lo largo de las vainas broncovasculares hacia el mediastino, condicionando la aparición del neumomediastino. Esta secuencia de eventos se denomina efecto Macklin. Fue descrito inicialmente en 1939 por Macklin y su grupo de forma experimental.<sup>15,16</sup> El gas acumulado en el mediastino diseca por planos a través de la fascia cervical hacia el tejido celular subcutáneo, produciendo enfisema subcutáneo, el gas, además, puede abrirse paso a través de los planos periaórticos y periesofágicos. Como resultado, el contenido en el mediastino disecará los planos mencionados, causando neumopericardio, neumoperitoneo, neumorretroperitoneo y si la presión en el mediastino aumenta, la pleura parietal puede romperse resultando en un neumotórax.<sup>17,18</sup>

El tratamiento es básicamente conservador, sintomático y dirigido a corregir la causa primaria. La recurrencia es excepcional y puede llegar a ser común en pacientes con una causa persistente, como asma y neumopatía intersticial. El alivio del cuadro puede ocurrir desde 3 a 15 días, con promedio de hospitalización de 3.5 a 4.5 días. Debe asegurarse la adecuada analgesia y evitar maniobras que incluyan realizar Valsalva o esfuerzos que puedan incrementar las presiones a nivel alveolar. No se recomienda la administración rutinaria de antibióticos, salvo en casos cuya causa sea una lesión en el esófago. En el caso del enfisema subcutáneo la administración de oxígeno inspirado al 100% incrementa la difusión de nitrógeno en el intersticio y esto promueve la reabsorción del aire.<sup>19</sup>

Para evitar ingresos innecesarios se han propuesto para el manejo hospitalario los siguientes parámetros: pacientes con fiebre mayor de 38°C, saturación de oxígeno menor de 96%, síntomas progresivos e incapacitantes, vómito desde el inicio del cuadro y ansiedad.<sup>19</sup>



**Figura 4.** Tomografía simple de tórax: las estructuras vasculares del mediastino tienen trayecto y calibre normales. El pericardio y corazón son de características normales. Los pulmones están adecuadamente expandidos, el parénquima pulmonar se observa sin zonas de neumonía.

## CONCLUSIONES

Este reporte ejemplifica un caso de neumomediastino espontáneo en una paciente con factores de riesgo, los hallazgos clínicos hicieron sospechar el diagnóstico. Esta sospecha debe tenerse en mente, pues si bien el curso de la enfermedad suele ser benigno con recuperación total, las comorbilidades pueden condicionar una evolución poco favorable. En esta paciente el diagnóstico se estableció de forma oportuna y se trataron las comorbilidades que llevaron a la paciente a presentarse en la sala de urgencias, con evolución favorable, alivio del cuadro y recuperación total del mismo.

## REFERENCIAS

1. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68 (6): e1-e47. doi: 10.1093/cid/ciy866.
2. Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (10): 1511-1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.
3. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al; PRIDE Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (5): 395-404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).



4. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207 (4): 553-63. doi: 10.1093/infdis/jis726.
5. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2019): Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org>. (Accessed 29 February 2020).
6. Romero KJ, Trujillo MH. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in asthma exacerbation: The Macklin effect. *Heart Lung* 2010; 39 (5): 444-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.10.001>.
7. Caceres M, Ali SZ, Braud R, Weiman D, Garrett HE Jr. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (3): 962-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.067.
8. Damore DT, Dayan PS. Medical causes of pneumomediastinum in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40 (2): 87-91. doi: 10.1177/000992280104000204.
9. Miura H, Taira O, Hiraguri S, Ohtani R, Kato H. Clinical features of pneumomediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 188-91.
10. Küçükosmanoğlu O, Karakoç GB, Yılmaz M, Altıntaş D, Güneser Kendirli S. Pneumomediastinum and pneumopericardium: unusual and rare complications of asthma in a 4 years old girl. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29 (1): 28-30. doi: 10.1016/s0301-0546(01)79012-x.
11. Okada M, Adachi H, Shibuya Y, Ishikawa S, Hamabe Y. Diagnosis and treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum. *Respir Investig* 2014; 52 (1): 36-40. doi: 10.1016/j.resinv.2013.06.001.
12. Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, Kojima E, Watanabe H, Sizu M, Okachi S, Ninomiya K. Management of spontaneous pneumomediastinum based on clinical experience of 25 cases. *Respir Med* 2008; 102 (9): 1329-34. doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.023.
13. Campillo-Soto A, Coll-Salinas A, Soria-Aledo V, Blanco-Barrío A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, Aguayo-Albasini JL. Spontaneous pneumomediastinum: descriptive study of our experience with 36 cases. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (9): 528-31. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60274-7.
14. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions. *Medicine (Baltimore)* 1994; 23: 281-352.
15. Chassagnon G, Favelle O, Derogis V, Cottier JP. Spontaneous pneumomediastinum due to the Macklin effect: less is more. *Intern Emerg Med* 2015; 10 (6): 759-61. doi: 10.1007/s11739-015-1229-1.
16. Zylak CM, Standen JR, Barnes GR, Zylak CJ. Pneumomediastinum revisited. *Radiographics* 2000; 20 (4): 1043-57. doi: 10.1148/radiographics.20.4.g00j131043.
17. Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med* 1984; 144 (7): 1447-53.
18. Di Saverio S, Kawamukai K, Biscardi A, Villani S, Zucchini L, Tugnoli G. Trauma-induced "Macklin effect" with pneumothorax and large pneumomediastinum, disguised by allergy. *Front Med* 2013; 7 (3): 386-8. doi: 10.1007/s11684-013-0278-y.
19. Carzolio-Trujillo HA, Navarro-Tovar F, Padilla-Gómez CI, Hernández-Martínez IA, Herrera-Enríquez J. Blunt chest trauma with pneumomediastinum and pneumoperitoneum secondary to Macklin effect. Case report. *Cir Cir* 2016; 84 (5): 409-14. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.055.

### 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](http://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.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.6924>

## Importancia de la ética y metodología en ensayos clínicos durante la pandemia por COVID-19

### Importance of ethics and methodology in clinical trials during the COVID-19 pandemic.

Brando Ortiz-Saavedra, Zhamanda N Ortiz-Benique

Sr. Editor:

Leímos con mucho interés el artículo “Tratamiento ambulatorio con cloroquina en pacientes con sospecha de COVID-19 para la reducción de los síntomas asociados con la infección” publicado en el número 3 del volumen 37 de la revista *Medicina Interna de México*.<sup>1</sup> La generación de evidencias a través de la investigación científica es un proceso que contribuye con el desarrollo de estrategias capaces de mejorar la respuesta frente a una enfermedad. Sin embargo, se ha reportado que durante la emergencia de la pandemia de COVID-19 muchos estudios se han publicado sin suficiente calidad metodológica o claridad en sus resultados.<sup>2</sup> Por ello es importante que las investigaciones sobre COVID-19 tengan una metodología rigurosa que permita generar resultados científicamente consistentes. Esto cobra mayor importancia en los ensayos clínicos, donde al existir una intervención, se requiere que el beneficio final del proyecto supere los riesgos a los que se expondrán los participantes.<sup>3</sup> Si la metodología de un trabajo de investigación no permite responder el objetivo planteado, entonces carece de rigor suficiente como para ser una intervención ética. El objetivo de esta comunicación es comentar ciertas consideraciones metodológicas acerca del estudio mencionado, y comentar la pertinencia ética del mismo.

En primer lugar, el estudio de Lugo-Zamudio y su grupo<sup>1</sup> es considerado un ensayo clínico según la definición de la Organización Mundial de la Salud,<sup>4</sup> y realizó una intervención farmacológica sin contar con grupo

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

**Recibido:** 26 de septiembre 2021

**Aceptado:** 2 de octubre 2021

**Correspondencia**

Brando Ortiz Saavedra  
jortiz@unsa.edu.pe

**Este artículo debe citarse como:**

Ortiz-Saavedra B, Ortiz-Benique ZN. Importancia de la ética y metodología en ensayos clínicos durante la pandemia por COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (1): 214-216.



control. La introducción de un grupo control hubiera permitido diferenciar los resultados del tratamiento con cloroquina de los resultados ocasionados por otros factores de confusión, como la historia natural de la enfermedad por COVID-19, fortaleciendo así la validez y credibilidad de los hallazgos.<sup>5</sup>

En segundo lugar, se mencionó que los hallazgos se reportarían en dos oportunidades (segundo y duodécimo día posintervención) mediante un seguimiento telefónico; sin embargo, en los resultados no se especifica a qué día de evaluación corresponden los hallazgos reportados en los Cuadros 1 y 2. Además, pudo haber un sesgo de memoria importante al momento de reportar los síntomas,<sup>6</sup> ya que 18 de 50 participantes respondieron la llamada a los 21 días; es decir, 19 días después de la primera medición programada y 9 días después de la segunda. Otro aspecto a considerar es que los mismos participantes se administraron el medicamento, cloroquina, y no hubo alguna forma de confirmar si realmente el participante consumió o no el medicamento según lo indicado. Una forma más adecuada para vigilar el cumplimiento del tratamiento pudo ser estableciendo una línea de comunicación exclusiva, estrecha y diaria con cada uno de los participantes para poder realizar un correcto seguimiento y cumplimiento del protocolo, o realizar visitas domiciliarias para así evitar la pérdida de datos importantes para el estudio.<sup>7</sup>

En tercer lugar, entre los resultados, se reportó que 24 participantes dieron positivo a la prueba PCR para SARS-CoV-2. Sin embargo, en los métodos no se especificó la definición para caso confirmado y caso negativo. En los resultados solo se debió presentar y discutir los hallazgos de los pacientes con infección confirmada, debido a que en los pacientes negativos no podría probarse la hipótesis planteada del efecto de la cloroquina sobre el SARS-CoV-2 y no habría

otra razón para reportarlos.<sup>1</sup> Adicionalmente, no se menciona si en los participantes que dieron negativo a la prueba PCR se discontinuó o no el medicamento, ya que en ellos no estaría justificada su administración y los riesgos superarían a los beneficios, puesto que anteriormente se reportaron graves efectos adversos asociados con la cloroquina, como prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular.<sup>8</sup>

En cuarto lugar, no se mencionó si se restringió o no el consumo de otros fármacos para aliviar los síntomas propios de COVID-19, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroides, los cuales serían un importante factor de confusión ya que alivian diversos síntomas que fueron considerados en los resultados del estudio, como la fiebre y odinofagia, además que son ampliamente distribuidos y de fácil acceso.<sup>9</sup>

La participación en un ensayo clínico expone al paciente a un nivel de riesgo; el cual debe ser menor que los potenciales beneficios que la participación del mismo conlleven.<sup>3</sup> Si un ensayo clínico no está diseñado de manera apropiada para proporcionar resultados científicamente fiables, no es aceptable éticamente. Esto tiene una importancia similar o incluso mayor que el consentimiento informado y la protección de datos de los pacientes.<sup>10</sup> Los comités de ética también deben supervisar y vigilar estos aspectos en los ensayos clínicos.

En conclusión, al momento de proponer ensayos clínicos es fundamental usar una metodología adecuada y seguir el protocolo de investigación para evitar la mayoría de sesgos, generando así evidencia de calidad. Coincidimos con los autores en que es necesario realizar mejores diseños de estudios, como los ensayos controlados con distribución al azar, para estudiar los efectos del tratamiento ambulatorio con cloroquina en pacientes con COVID-19 leve-moderado.

## REFERENCIAS

1. Lugo-Zamudio G, Navarrete-Martínez LB, Hernández-Salazar C, Reyes-Rodríguez FG, et al. Tratamiento ambulatorio con cloroquina en pacientes con sospecha de COVID-19 para la reducción de los síntomas asociados con la infección. *Med Int Méx* 2021; 37 (3): 359-365. doi. 10.24245/mim.v37i3.4798.
2. Park JJH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, et al. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *The Lancet Global Health* 2021; 9 (5): e711-e20. doi. 10.1016/S2214-109X(20)30542-8.
3. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-4. doi. 10.1001/jama.2013.281053.
4. World Health Organization. Clinical Trials [Internet]. WHO | World Health Organization. 2020 [cited 22 September 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/clinical-trials>.
5. Kinser PA, Robins JL. Control group design: enhancing rigor in research of mind-body therapies for depression. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 140467. doi. 10.1155/2013/140467.
6. Althubaiti A. Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods. *J Multidiscip Healthc* 2016; 9: 211-7. doi. 10.2147/JMDH.S104807.
7. Hashem H, Abufaraj M, Tbakhi A, Sultan I. Obstacles and considerations related to clinical trial research during the COVID-19 Pandemic. 2020; 7 (598038). doi. 10.3389/fmed.2020.598038.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA cautions use of hydroxychloroquine/chloroquine for COVID-19 [Internet]. U.S. Food & Drug Administration. 2020 [cited 22 September 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
9. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol* 2020; 177 (21): 4899-920. doi. 10.1111/bph.15206.
10. Lantos JD, Wendler D, Septimus E, Wahba S, Madigan R, Bliss G. Considerations in the evaluation and determination of minimal risk in pragmatic clinical trials. *Clin Trials* 2015; 12 (5): 485-93. doi. 10.1177/1740774515597687.

## 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](http://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.



## Manuel Ramiro H.

**Marcelo Páramo Díaz**

***Los senderos de la maduración. Testimonios sobre la práctica médica en una transición***

Palabras y Plumaz Editores. México 2021

Es un libro interesante, me parece que está muy bien editado y bien escrito. Destaco que es una autobiografía escrita en tercera persona, lo que seguramente le permitió mayor libertad, pero no sé si mayor compromiso, de cualquier forma es una manera interesante de hacer el relato. Narra muy bien los cambios que el ejercicio de la medicina ha sufrido durante el periodo en que se desarrolla y de los que muchos de sus más o menos contemporáneos hemos sido testigos. Desde luego *Guillermo* fue un privilegiado al tener oportunidades de formación particulares, que por supuesto aprovechó plenamente y después desarrolló a plenitud en sus muchos puestos, unos asistenciales y otros administrativos, además, mostró siempre gran compromiso con la educación, la investigación y la difusión del conocimiento. Es un gran cirujano que alcanzó amplio reconocimiento en una disciplina que en sus tiempos era muy innovadora, fue uno de los fundadores en México. Ya decíamos que tuvo muy amplio prestigio. Llama la atención la gran cantidad de empleos que tuvo a lo largo de los años, todos desempeñados con gran entrega y reconocimiento. Llegó a alcanzar gran prestigio internacional y pudo hacer muchas

publicaciones, entre ellas un texto que en su momento fue muy importante. También es curioso que, además de realizar su labor asistencial y atender su consultorio privado, le dio tiempo de trabajar como director médico de una empresa paraestatal, lo que hizo durante muchos años y con altibajos en cuanto a satisfacción y que, al parecer, le supuso una estabilidad económica importante; también trabajó con varios laboratorios farmacéuticos realizando y supervisando investigaciones farmacológicas. Lo interesante es que siendo evidentemente un líder triunfador, en su relato se adivina en el fondo una insatisfacción. Es un relato autobiográfico que toca especialmente sus actividades profesionales; sin embargo, menciona algunos personajes importantes para él, su madre, su hermano (en negativo), un tío, un tutor, que lo traiciona al intentar ser presidente de la Academia, probablemente el Dr. Flores Izquierdo. En muchas anécdotas critica a diversos personajes, yo reconozco al Lic. Farell, quizá a la Dra. Lee, entre otros, pero, repito, sus contemporáneos en el IMSS deben reconocer a casi todos. No sé si es correcto hacer críticas tan severas, probablemente casi siempre justificadas, sin mencionar los nombres y dejando en incógnito a los mencionados. Desde luego, es una obra valiente, importante por relatar a detalle muchos aspectos de una época de la medicina y de los cambios que se han venido suscitando.



# 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](http://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](http://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](http://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 ( $\chi^2$ , 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*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

#### *Portal de internet*

Costan 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: \_\_\_\_\_