MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

2

Volumen 38
marzo-abril 2022

EDITORIAL

219 **Apuntes para una psicología genérica de los médicos**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

223 **Asociación entre índice neutrófilo-linfocito y peritonitis relacionada con diálisis peritoneal**
Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Alberto Melchor-López, Óscar Soto-García, Alejandra Elizabeth León-Miranda, Karen Esmeralda Velázquez-Navarrete, Carlos Alberto Lozada-Pérez

235 **Circunferencia abdominal e índice cintura-altura como criterio de obesidad en síndrome metabólico**
Juan Carlos Corona-Meléndez, Lilian Montserrat Torres-Made, Edith Jaqueline Bañuelos-Contreras, Juan Roberto Flores-Montes, Eloy Medina-Ruiz

248 **Epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México**
Nasser Abdel Polanco-Flores

258 **Escalas qSOFA, SOFA y SIRS para evaluación del riesgo de sepsis y admisión hospitalaria**
Juan Carlos Soto-Balán, Francisco Javier Campo-Mercado, Dinno Alberto Fernández-Chica, Jesús Iglesias-Acosta, Soraya Salcedo-Mendoza, Laura Mora-Moreo

268 **Aislamiento de *Candida* sp en los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos de un hospital regional**
Verónica Aguilera-Martínez, Aarón Enrique Castillo-Pérez, Benigno Linares-Segovia, Roberto Arenas, Ramón F Fernández

275 **Relación entre acné y el uso de mascarillas en médicos durante la pandemia de COVID-19**
Monserrat Ávila-Becerril, Paola García-Mendoza, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López

281 **La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19**
Karla Gabriela Peniche-Moguel, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, María Guadalupe De la Cruz-Rocha

REVISIÓN SISTEMÁTICA

288 **COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario**
Federico Javier Ortiz-Ibarra, Jesús Abraham Simón Campos-Campos, Alejandro Macías-Hernández, Juan Carlos Anda-Garay, Jesús Vázquez-Cortés, Jorge García-Méndez, Patricia Volkow-Fernández, Patricia Cornejo-Juárez, Mario González-Rivera, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Alfredo Arias-Luna

REVISIONES NARRATIVAS

322 **El *triage* como herramienta de priorización en los servicios de urgencias**
Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Felipe Hernández-Restrepo, María Camila Thowinson-Hernández, Gabriela Coronado-Magalhães, Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo, Lina María Martínez-Sánchez

335 **Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía**
Megan Carolina Cerda-Mancillas, Manuel Martínez-Marino, José Renan Pérez-Pérez, Fernando Daniel Flores-Silva, Miguel Ángel Valle-Murillo, Armando Sánchez-Jordán

344 **Obesidad en el ciclo vital femenino y su asociación con trastornos menstruales**
Alex Ramírez-Rincón, Luis Miguel Ruiz-Velásquez, Sandra Mora-Thiriez, Santiago Saldarriaga-Betancur

355 **Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico**
Lina María Martínez-Sánchez, Andrea Urrego-Vásquez, Juan Ricardo Gaviria-García, Juan Pablo Ospina-Sánchez, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Felipe Hernández-Restrepo

366 **Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Gustavo Huertas-Rodríguez, Luis David Medina-Lee, Jaime Ortiz-Arroyo, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Andrés Escobar-Sáenz

378 **Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19**
Livier Gómez-Limón, Axel Hiram Hernández-Pineda, Christian Irán Castellón-Lomelí, Julio Abraham Cruz-Rodríguez

388 **Hipouricemia: una entidad olvidada**
Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Miguel Ángel Zavala-González, Dulce María Carrillo-Córdova

397 **Hiponatremia para principiantes**
Raúl Mellado-Orellana, Diana Sánchez-Herrera, Axel Deschamps-Corona, Juan Carlos Núñez-Hernández, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

409 **Algunas aportaciones médicas mexicanas a la medicina mundial**
Guillermo Murillo-Godínez

415 **Clínico sapiens**
Luis Alejandro Santana-Chávez

420 **Evaluación por tomografía en traumatismo craneoencefálico grave**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, Ruth Keren Fernández-Mancilla

425 **Los kits anti-COVID-19 ¿aportan algún beneficio a la lucha contra la pandemia?**
Luis Del Carpio Orantes

CASOS CLÍNICOS

428 **Síndrome de mano diabética: un diagnóstico clínico frecuentemente olvidado**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Ortiz-Arroyo, Juan David Zuluaga, Hernando Marín-Calderón

434 **Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas**
Obed Adrián Márquez-Quiroz, Óscar Israel Flores-Barrientos, Jorge Torres-Pérez, Jesús Manuel Barrueta-Alegría, Marco Aurelio Gonzales-Romo

442 **Pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco**
Jonatan Saldaña-Xolalpa, Jocelyne Herrera-Flores

448 **Parálisis periódica tirotóxica**
Lucía de Fátima Arroyo-Garza, Adriana Josefina Ortiz-Morales, Ricardo Emilio Varela-Jiménez

457 **Acidosis láctica por metformina, manejo con diferentes estrategias de sustitución renal**
Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Gustavo Rojas-Velasco, Patricia Ruiz-Palacios, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

467 **Neumomediastino y neumotórax como complicaciones extrapulmonares de neumonía por SARS-CoV-2**
María José Ortega-Chavarría, Cesar Augusto Vega-López, Moisés Alejandro Saavedra-Bernal

471 **Síndrome inflamatorio multisistémico del adulto post-COVID-19**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, N Patricia Nuche-Salazar, Humberto Acosta-Sánchez, Margarita Téllez-Bautista, Gabriela Enciso-Figueroa, Teresita de J Balandrano-Trujillo, Fátima Delabra-Navarro

CARTAS AL EDITOR

476 **Respecto al artículo *Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina***
Madelaine Margaritté Navarro-Yparraguirre, Andrés Omar Arias-Revilla, Juan Carlos Ezequiel Roque-Quezada

479 **Factores de riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Doris Patiño-Lizarbe, Oriana Rivera-Lozada

481 **Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano**
Walter Javier Chirinos-Levano, Katherine Maribel De la Cruz-Escalante, Cesar Saravia Paz-Soldan

RINCÓN DEL INTERNISTA

483 **Saber y magia. Reflexiones contemporáneas sobre el arte de la medicina**
Manuel Ramiro H

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

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

Ketorolaco trometamina más vitaminas B1 B6 B12

Esmisen®

Fusión que restablece

Asociación innovadora y patentada única en el mundo

Esmisen, ha demostrado eficacia terapéutica en pacientes con dolor de moderado a severo
y está indicado para el tratamiento de:

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

Ketorolaco Trometamina

Controla el dolor periférico por bloqueo de prostaglandinas

Vitaminas de complejo B

Han demostrado restaurar la integridad de la neurona y producen un efecto analgésico

Consulte la IPP

ESMI-01A-20
No. de entrada: 2133002022C3041

Cetus®

Senosiain®

Medicina Interna de México

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2021-2022

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 Wacher 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 Pliego 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

2

Volumen 38
marzo-abril, 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 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (http://dgb.unam.mx/periodica/html), en el Directorio de Revistas Latindex (http://www.latindex.org) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

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

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

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

- **Dolor articular**[1]
- **60 mg y 90 mg** indicado en dolor crónico[1]
- **120 mg** indicado en dolor agudo[1]

DOSCOXEL®

Etoricoxib

Movilidad sin límites

- **Potente inhibidor selectivo COX-2**[1]
  - Menor toxicidad gastrointestinal[1]
  - Sin efectos sobre la función plaquetaria[1]
- **1 vez al día**[1]

Doscoxel® 120 mg

Doscoxel® 90 mg
con 28 y 14 tabletas

Doscoxel® 60 mg

LIOMONT

Aviso de publicidad No. 213300202C4799
Doscoxel® 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. Informacion Amplia Para Prescribir (IPP-A) Doscoxel®
Literatura exclusiva para médicos

Medicina Interna
de México

Volumen 38, Núm. 2, marzo-abril, 2022

CONTENIDO

EDITORIAL

219 **Apuntes para una psicología genérica de los médicos**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

223 **Asociación entre índice neutrófilo-linfocito y peritonitis relacionada con diálisis peritoneal**
Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Alberto Melchor-López, Óscar Soto-García, Alejandra Elizabeth León-Miranda, Karen Esmeralda Velázquez-Navarrete, Carlos Alberto Lozada-Pérez

235 **Circunferencia abdominal e índice cintura-altura como criterio de obesidad en síndrome metabólico**
Juan Carlos Corona-Meléndez, Lilian Montserrat Torres-Made, Edith Jaqueline Bañuelos-Contreras, Juan Roberto Flores-Montes, Eloy Medina-Ruiz

248 **Epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México**
Nasser Abdel Polanco-Flores

258 **Escalas qSOFA, SOFA y SIRS para evaluación del riesgo de sepsis y admisión hospitalaria**
Juan Carlos Soto-Balán, Francisco Javier Campo-Mercado, Dinno Alberto Fernández-Chica, Jesús Iglesias-Acosta, Soraya Salcedo-Mendoza, Laura Mora-Moreo

268 **Aislamiento de *Candida* sp en los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos de un hospital regional**
Verónica Aguilera-Martínez, Aarón Enrique Castillo-Pérez, Benigno Linares-Segovia, Roberto Arenas, Ramón F Fernández

275 **Relación entre acné y el uso de mascarillas en médicos durante la pandemia de COVID-19**
Monserrat Ávila-Becerril, Paola García-Mendoza, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López

281 **La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19**
Karla Gabriela Peniche-Moguel, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, María Guadalupe De la Cruz-Rocha

REVISIÓN SISTEMÁTICA

288 **COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario**
Federico Javier Ortiz-Ibarra, Jesús Abraham Simón Campos-Campos, Alejandro Macías-Hernández, Juan Carlos Anda-Garay, Jesús Vázquez-Cortés, Jorge García-Méndez, Patricia Volkow-Fernández, Patricia Cornejo-Juárez, Mario González-Rivera, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Alfredo Arias-Luna

REVISIONES NARRATIVAS

322 **El *triage* como herramienta de priorización en los servicios de urgencias**
Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Felipe Hernández-Restrepo, María Camila Thowinson-Hernández, Gabriela Coronado-Magalhães, Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo, Lina María Martínez-Sánchez

335 **Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía**
Megan Carolina Cerda-Mancillas, Manuel Martínez-Marino, José Renan Pérez-Pérez, Fernando Daniel Flores-Silva, Miguel Ángel Valle-Murillo, Armando Sánchez-Jordán

344 **Obesidad en el ciclo vital femenino y su asociación con trastornos menstruales**
Alex Ramírez-Rincón, Luis Miguel Ruiz-Velásquez, Sandra Mora-Thiriez, Santiago Saldarriaga-Betancur

355 **Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico**
Lina María Martínez-Sánchez, Andrea Urrego-Vásquez, Juan Ricardo Gaviria-García, Juan Pablo Ospina-Sánchez, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Felipe Hernández-Restrepo

CONTENTS

EDITORIAL

219 **Notes for a generic psychology of physicians**
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

223 **Association between neutrophile-lymphocyte ratio and peritonitis related with peritoneal dialysis**
Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Alberto Melchor-López, Óscar Soto-García, Alejandra Elizabeth León-Miranda, Karen Esmeralda Velázquez-Navarrete, Carlos Alberto Lozada-Pérez

235 **Abdominal circumference and waist-height ratio as obesity criteria in metabolic syndrome**
Juan Carlos Corona-Meléndez, Lilian Montserrat Torres-Made, Edith Jaqueline Bañuelos-Contreras, Juan Roberto Flores-Montes, Eloy Medina-Ruiz

248 **Epidemiology of chronic kidney disease in Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México**
Nasser Abdel Polanco-Flores

258 **qSOFA, SOFA and SIRS scales for assessment of sepsis risk and hospital admission**
Juan Carlos Soto-Balán, Francisco Javier Campo-Mercado, Dinno Alberto Fernández-Chica, Jesús Iglesias-Acosta, Soraya Salcedo-Mendoza, Laura Mora-Moreo

268 ***Candida* sp isolation in internal medicine service and intensive care unit of a general hospital**
Verónica Aguilera-Martínez, Aarón Enrique Castillo-Pérez, Benigno Linares-Segovia, Roberto Arenas, Ramón F Fernández

275 **Relationship between acne and the use of mask in doctors during the COVID-19 pandemic**
Monserrat Ávila-Becerril, Paola García-Mendoza, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López

281 **Hypoxemia as a risk factor for acute kidney injury in COVID-19**
Karla Gabriela Peniche-Moguel, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, María Guadalupe De la Cruz-Rocha

SISTEMATIC REVIEW

288 **COVID-19: prevention, diagnosis and treatment. Recommendations of a multidisciplinary group**
Federico Javier Ortiz-Ibarra, Jesús Abraham Simón Campos-Campos, Alejandro Macías-Hernández, Juan Carlos Anda-Garay, Jesús Vázquez-Cortés, Jorge García-Méndez, Patricia Volkow-Fernández, Patricia Cornejo-Juárez, Mario González-Rivera, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Alfredo Arias-Luna

NARRATIVE REVIEWS

322 **Triage as prioritization tool at emergency services**
Laura Herrera-Almanza, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Felipe Hernández-Restrepo, María Camila Thowinson-Hernández, Gabriela Coronado-Magalhães, Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo, Lina María Martínez-Sánchez

335 **Bacterial meningitis in adults. Clinical approach of literature**
Megan Carolina Cerda-Mancillas, Manuel Martínez-Marino, José Renan Pérez-Pérez, Fernando Daniel Flores-Silva, Miguel Ángel Valle-Murillo, Armando Sánchez-Jordán

344 **Obesity in the female vital cycle, and its association with monthly disorders**
Alex Ramírez-Rincón, Luis Miguel Ruiz-Velásquez, Sandra Mora-Thiriez, Santiago Saldarriaga-Betancur

355 **Oral anticoagulants: A challenge in therapeutic adherence**
Lina María Martínez-Sánchez, Andrea Urrego-Vásquez, Juan Ricardo Gaviria-García, Juan Pablo Ospina-Sánchez, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Felipe Hernández-Restrepo

366 **Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Gustavo Huertas-Rodríguez, Luis David Medina-Lee, Jaime Ortiz-Arroyo, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Andrés Escobar-Sáenz

378 **Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19**
Livier Gómez-Limón, Axel Hiram Hernández-Pineda, Christian Irán Castellón-Lomelí, Julio Abraham Cruz-Rodríguez

388 **Hipouricemia: una entidad olvidada**
Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Miguel Ángel Zavala-González, Dulce María Carrillo-Córdova

397 **Hiponatremia para principiantes**
Raúl Mellado-Orellana, Diana Sánchez-Herrera, Axel Deschamps-Corona, Juan Carlos Núñez-Hernández, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

409 **Algunas aportaciones médicas mexicanas a la medicina mundial**
Guillermo Murillo-Godínez

415 **Clínico *sapiens***
Luis Alejandro Santana-Chávez

420 **Evaluación por tomografía en traumatismo craneoencefálico grave**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, Ruth Keren Fernández-Mancilla

425 **Los kits anti-COVID-19 ¿aportan algún beneficio a la lucha contra la pandemia?**
Luis Del Carpio Orantes

CASOS CLÍNICOS

428 **Síndrome de mano diabética: un diagnóstico clínico frecuentemente olvidado**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Ortiz-Arroyo, Juan David Zuluaga, Hernando Marín-Calderón

434 **Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas**
Obed Adrián Márquez-Quiroz, Óscar Israel Flores-Barrientos, Jorge Torres-Pérez, Jesús Manuel Barrueta-Alegría, Marco Aurelio Gonzales-Romo

442 **Pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco**
Jonatan Saldaña-Xolalpa, Jocelyne Herrera-Flores

448 **Parálisis periódica tirotóxica**
Lucía de Fátima Arroyo-Garza, Adriana Josefina Ortiz-Morales, Ricardo Emilio Varela-Jiménez

457 **Acidosis láctica por metformina, manejo con diferentes estrategias de sustitución renal**
Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Gustavo Rojas-Velasco, Patricia Ruiz-Palacios, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

467 **Neumomediastino y neumotórax como complicaciones extrapulmonares de neumonía por SARS-CoV-2**
María José Ortega-Chavarría, Cesar Augusto Vega-López, Moisés Alejandro Saavedra-Bernal

471 **Síndrome inflamatorio multisistémico del adulto post-COVID-19**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, N Patricia Nuche-Salazar, Humberto Acosta-Sánchez, Margarita Téllez-Bautista, Gabriela Enciso-Figueroa, Teresita de J Balandrano-Trujillo, Fátima Delabra-Navarro

CARTAS AL EDITOR

476 **Respecto al artículo *Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina***
Madelaine Margaritté Navarro-Yparraguirre, Andrés Omar Arias-Revilla, Juan Carlos Ezequiel Roque-Quezada

479 **Factores de riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Doris Patiño-Lizarbe, Oriana Rivera-Lozada

481 **Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano**
Walter Javier Chirinos-Levano, Katherine Maribel De la Cruz-Escalante, Cesar Saravia Paz-Soldan

RINCÓN DEL INTERNISTA

483 **Saber y magia. Reflexiones contemporáneas sobre el arte de la medicina**
Manuel Ramiro H

366 **Myelodysplastic syndromes: an update for the non-hematologist**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Gustavo Huertas-Rodríguez, Luis David Medina-Lee, Jaime Ortiz-Arroyo, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Andrés Escobar-Sáenz

378 **Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19**
Livier Gómez-Limón, Axel Hiram Hernández-Pineda, Christian Irán Castellón-Lomelí, Julio Abraham Cruz-Rodríguez

388 **Hypouricemia: a forgotten entity**
Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Miguel Ángel Zavala-González, Dulce María Carrillo-Córdova

397 **Hyponatremia for beginners**
Raúl Mellado-Orellana, Diana Sánchez-Herrera, Axel Deschamps-Corona, Juan Carlos Núñez-Hernández, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

OPINION ARTICLES

409 **Some Mexican medical contributions to world medicine**
Guillermo Murillo-Godínez

415 ***Sapiens* clinician**
Luis Alejandro Santana-Chávez

420 **Tomography evaluation in severe head trauma**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, Ruth Keren Fernández-Mancilla

425 **Anti-COVID-19 kits: do they bring some benefit to the fight against the pandemic?**
Luis Del Carpio Orantes

CLINICAL CASES

428 **Diabetic hand syndrome: a frequently forgotten clinical diagnosis**
Mario Andrés Hernández-Sómerson, Johanna Pabón-Barrera, Jaime Ortiz-Arroyo, Juan David Zuluaga, Hernando Marín-Calderón

434 **Severe pneumocystis pneumonia treated with chloroquine and clindamycin in an AIDS patient allergic to sulfonamides**
Obed Adrián Márquez-Quiroz, Óscar Israel Flores-Barrientos, Jorge Torres-Pérez, Jesús Manuel Barrueta-Alegría, Marco Aurelio Gonzales-Romo

442 **Purulent pericarditis with cardiac tamponade**
Jonatan Saldaña-Xolalpa, Jocelyne Herrera-Flores

448 **Thyrotoxic periodic paralysis**
Lucía de Fátima Arroyo-Garza, Adriana Josefina Ortiz-Morales, Ricardo Emilio Varela-Jiménez

457 **Lactic acidosis by metformin, management with different strategies of renal replacement**
Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Gustavo Rojas-Velasco, Patricia Ruiz-Palacios, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

467 **Pneumomediastinum and pneumothorax as extrapulmonary complications of pneumonia due to SARS-CoV-2**
María José Ortega-Chavarría, Cesar Augusto Vega-López, Moisés Alejandro Saavedra-Bernal

471 **Multisystemic inflammatory syndrome of the adult post-COVID-19**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, N Patricia Nuche-Salazar, Humberto Acosta-Sánchez, Margarita Téllez-Bautista, Gabriela Enciso-Figueroa, Teresita de J Balandrano-Trujillo, Fátima Delabra-Navarro

LETTERS TO THE EDITOR

476 **About the paper *Risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving pegylated interferon ribavirin treatment***
Madelaine Margaritté Navarro-Yparraguirre, Andrés Omar Arias-Revilla, Juan Carlos Ezequiel Roque-Quezada

479 **Risk factors for severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 2**
Doris Patiño-Lizarbe, Oriana Rivera-Lozada

481 **Clinical characteristics of type 2 diabetic patients with hypoglycemia. grave from a Venezuelan hospital**
Walter Javier Chirinos-Levano, Katherine Maribel De la Cruz-Escalante, Cesar Saravia Paz-Soldan

THE INTERNIST'S CORNER

483 **Saber y magia. Reflexiones contemporáneas sobre el arte de la medicina**
Manuel Ramiro H

CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA

EVOCS III®

levofloxacino

LA FLUOROQUINOLONA QUE IMPIDE LA EVOLUCIÓN BACTERIANA DESDE EL DNA

En infecciones de vías respiratorias:[1,2]

- **Neumonía**
- **Bronquitis**
- **Sinusitis**

UNA TOMA AL DÍA[1,2]

El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

IPP EVOCS III® Tabletas

IPP EVOCS III® Solución

REFERENCIA: 1. Información para prescribir amplia EVOCS III® Tabletas **2.** Información para prescribir Evocs III® Solución inyectable
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No.: 203300202C3552

Reg. No.: 318M2008 SSA IV (Tabletas), 382M2007 SSA IV (Solución)

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Editorial
Med Int Méx 2022; 38 (2): 219-221.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7618

Apuntes para una psicología genérica de los médicos

Notes for a generic psychology of physicians.

Alberto Lifshitz

En el diseño, el seguimiento y el desafío de los protocolos de atención médica participan, desde luego, la llamada *lex artis medica*, pero también iniciativas que derivan de hábitos en la práctica, de caminos colaterales que se buscan, innovaciones, conveniencias personales, vicios y fallas, muchas de las cuales no son necesariamente producto de una planeación o de intentos sensatos de perfeccionamiento. En ello influyen tendencias individuales que tienen que ver con condiciones psicológicas de quienes practicamos la medicina clínica.

Por definición no es posible describir una personalidad única en los médicos, puesto que el concepto no es generalizable. No obstante, pueden identificarse algunos rasgos comunes –que, por supuesto, tienen muchas excepciones–, pero que explican ciertas conductas gremiales que vienen al caso de una observación *amateur*.

La definición más sencilla de personalidad es el "conjunto de rasgos y cualidades que configuran la manera de ser de una persona y la diferencian de las demás", con lo que queda explícita como una característica individual y no de grupo. Pero otra definición dice que es un "patrón de actitudes, pensamientos, sentimientos y repertorio conductual que caracteriza a una persona y que tiene cierta persistencia y estabilidad a lo largo de su vida, de modo tal que las manifestaciones de ese patrón en las diferentes situaciones tienen algún grado de predictibilidad".[a]

Por supuesto que es una audacia, tal vez hasta irresponsable, intentar describir un perfil psicológico que ajuste a todos los profesionales,

[a] Falco TE. Personalidad del médico ¿Un factor de riesgo? Rev CONAMED 2016; 21 (3): 136-140.

Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: febrero 2022
Aceptado: marzo 2022

Correspondencia
Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Lifshitz A. Apuntes para una psicología genérica de los médicos. Med Int Méx 2022; 38 (2): 219-221.

como no sea aquél que idealiza lo que debe ser. Las cualidades personales de los médicos, ciertamente, definen a la profesión, pero son más una aspiración que una realidad. En lo cotidiano puede haber ciertos rasgos que no necesariamente forman parte del ideal y que, sin duda, interfieren con el proceso de atención. He aquí algunos prototipos, sin que yo conozca su prevalencia, aunque sí conozco ejemplos. Podrá verse que me refiero a modelos negativos, que presumo excepcionales, dado que los médicos verdaderamente profesionales (no solo en el sentido de poseer un título) suelen tener las cualidades que exige su noble misión.

El médico arrogante

La alta responsabilidad que significa la profesión, el encumbramiento social que ha tenido, la enorme carga que representa tener entre las manos la vida y la muerte, el tiempo que se invierte en la preparación y la educación continua y otras condiciones propician una autoestima enaltecida. No todos los colegas tienen la capacidad de enfrentar este privilegio con ecuanimidad y con humildad, y varios se llegan a creer que ellos son los verdaderos salvadores de los enfermos o que la mala evolución del caso es a pesar de sus cualidades profesionales y sus cuidados siempre. El modelo de médico soberbio lamentablemente no es tan excepcional, y esta condición los deriva a sentir que tienen derecho a actuar arbitrariamente, a su manera, a menospreciar a los demás y a esperar que los obedezcan. Esta arrogancia suele ser un obstáculo en la relación médico-paciente en tanto que le escatima al paciente su derecho a la autodeterminación, no le concede competencia para participar en las decisiones que le conciernen ni acepta puntos de vista que difieran de los propios, máxime si provienen de un lego. Esta arrogancia también se manifiesta en la forma en que se expresan, con un lenguaje técnico inaccesible, pues no les interesa tanto que les entiendan lo que quieren decir como que les obedezcan y les admiren su excelsitud. Este prototipo caracteriza a una variedad de relación médico-paciente que ha dominado por años y que en el mejor de los casos se ubica en el paternalismo en el que el médico es el único que toma las decisiones (porque es el único que sabe en esta relación), acaso por el bien del enfermo, pero sin tomar en cuenta su opinión, expectativas, intereses, preferencias, creencias ni prejuicios. La humildad para reconocer errores, corregirlos, consultar con colegas, mantenerse en el estado del arte, resolver las dudas, etc. puede no existir en los médicos de este grupo, lo cual es marcadamente grave.

El médico burócrata

No solo quienes son empleados por el gobierno en sus distintas instituciones –aunque sobre todo ellos– tienden a privilegiar sus derechos laborales por encima de las necesidades de los usuarios. Lo importante parece ser la hora de salida, atender al menor número de pacientes posible, privilegiar los documentos por encima de las personas. Si bien tienen la obligación de respetar las condiciones de su contrato, la prioridad de los médicos no puede dejar de ser su paciente. La denominación de "trabajador de la salud" es correcta, pero el valor de la salud debe superar al de ser trabajador, entendido en su versión laboral no en la de la laboriosidad. Lamentablemente este prototipo se ha extendido; baste ver las filas para registrar la salida del trabajo sin obsequiar un minuto más a la institución. La condición es cumplir con lo encomendado por el empleador, no con lo que necesitan los pacientes.

El médico como paciente

Probablemente la mayor experiencia empática de los médicos es cuando ellos mismos enferman. No solo les permite comprender mejor a sus pacientes, sino vivir las ventajas e inconvenientes del sistema de salud en el que se desempeñan. El

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7618

comportamiento de los médicos en estos casos puede mostrar diversos rasgos. Unos cuantos asumen disciplinadamente su papel de pacientes, no cuestionan las prescripciones, cumplen el apego terapéutico y se abstienen de ofrecer opiniones médicas. Otros no pueden olvidar que son médicos y se asumen como su propio clínico, opinan sobre su diagnóstico y sobre su terapéutica. Los hay que, habiendo tenido la experiencia de casos graves o de complicaciones, están continuamente pensando que ellos se van a agravar o complicar. Los médicos indolentes, que tal vez piensan que por pertenecer al linaje de los que curan y previenen enfermedades, éstas no los afectarán a ellos y no se atienen a las medidas que recomiendan a sus pacientes (*haz lo que yo bien digo y no lo que yo mal hago*). Como pacientes, atienden selectivamente las recomendaciones de sus médicos a discreción, siguiendo su propio criterio (*¿médico, cúrate a ti mismo?*). También los hay quienes consideran que por ser médicos merecen privilegios que los demás pacientes no tienen.

El médico académico

La medicina académica es hoy día una subcategoría que concede menos importancia a la dedicación absoluta al paciente y se distrae en actividades de investigación y educación. Sin duda, ofrecen una contribución fundamental al progreso de la profesión, pero no rara vez a expensas de cierta desatención a la labor de la atención médica directa. Puede caer en conflictos de interés cuando sus pacientes forman parte de sus protocolos y pueden confundirse las jerarquías de en qué sitio está su responsabilidad primaria. La frase "*los médicos en sesiones y los pacientes en los panteones"* refleja la tergiversación ocasional de prioridades.

Debe haber muchos otros prototipos. Éste es solo un esbozo –obviamente de un no profesional de la psicología– para algunos prototipos. Se excluye en prototipo ideal, por razones obvias, aunque por fortuna supongo que será el más común ¿O no es así?

DOLOR NEUROPÁTICO[1]

Pregabalina, primera línea de tratamiento para el manejo del dolor neuropático

- Fibromialgia[1]
- Neuropatía[1]
- Neuralgia[1]
- Epilepsia[1]
- TAG[1]

Garbican®
Pregabalina

Doble impacto al dolor: central y periférico

Repara la arquitectura del sueño en pacientes con dolor, ansiedad y depresión

- 75 mg y 150 mg[1]

150 mg

75 mg

LIOMONT

Aviso de Publicidad No. 203300202C3633
GARBICAN® Reg. Núm. 068M2015 SSA IV.

Referencias: 1. Información Para Prescribir (IPP). Garbican®

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

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 223-234.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

Asociación entre índice neutrófilo-linfocito y peritonitis relacionada con diálisis peritoneal

Association between neutrophile-lymphocyte ratio and peritonitis related with peritoneal dialysis.

Tania Alejandra Sánchez-Avilés,[1] Alberto Melchor-López,[2,4] Óscar Soto-García,[1] Alejandra Elizabeth León-Miranda,[1] Karen Esmeralda Velázquez-Navarrete,[1] Carlos Alberto Lozada-Pérez[2,3]

Resumen

OBJETIVO: Establecer biomarcadores de fácil acceso para predecir el riesgo de peritonitis y la adecuada respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles que incluyó sujetos con diagnóstico de enfermedad renal crónica con tratamiento sustitutivo a través de diálisis peritoneal y que tuvieron peritonitis, de enero de 2019 a enero de 2020. Se utilizó el programa estadístico STATA 12 para el análisis estadístico mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, curvas ROC y análisis de regresión logística para calcular razones de momios.

RESULTADOS: Se estudiaron 60 sujetos, divididos en dos grupos pareados de 30 sujetos (casos y controles). En el grupo de casos la mediana de índice neutrófilo-linfocito fue de 6 (rango intercuartílico [RI] 6.83; p = 0.0024). Además, se realizó regresión logística con la que se obtuvo razón de momios de 4.97, con p = 0.014, con intervalos de confianza del 95% (1.38-17.81) siendo estadísticamente significativo, con un área bajo la curva de 0.73. También se realizó prueba χ^2 con la que se observó diferencia (p = 0.047) en cuanto al crecimiento bacteriano en cultivo e índice neutrófilo-linfocito mayor a 2.89.

CONCLUSIONES: Se encontró asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y la peritonitis vinculada con diálisis, con 4.97 veces mayor la probabilidad de padecer esta enfermedad si el INL es mayor a 2.89, además de mayor probabilidad de desarrollo bacteriano en cultivo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad renal crónica; peritonitis; diálisis peritoneal.

Abstract

OBJECTIVE: To establish easy access biomarkers to predict risk of peritonitis and proper response to treatment.

MATERIALS AND METHODS: Study of cases and controls which included subjects with a diagnosis of chronic kidney disease with replacement treatment through peritoneal dialysis and who presented peritonitis, from January 2019 to January 2020. The statistical program STATA 12 was used for statistical analysis using the Wilcoxon rank sum test, ROC curves, and logistic regression analysis to calculate odds ratios.

RESULTS: A population of 60 subjects was studied, divided into two paired groups of 30 subjects (cases and controls). In the cases group the median of neutrophile-lymphocyte ratio was 6 (RI 6.83; p = 0.0024). In addition, logistic regression was performed obtaining an odds ratio of 4.97, with p = 0.014, with 95% confidence intervals (1.38-17.81) being statistically significant, with an area under the curve of 0.73. A χ^2 test was also performed, where a difference (p = 0.047) was observed in terms of bacterial growth in culture and an INL greater than 2.89.

[1] Médico residente de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.
[2] Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Ciudad de México.
[3] Médico adscrito al servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.
[4] Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 8 Gilberto Flores Izquierdo, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 2 de octubre 2020
Aceptado: 31 de mayo 2021

Correspondencia
Tania Alejandra Sánchez Avilés
dra.taniasan@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Sánchez-Avilés TA, Melchor-López A, Soto-García O, León-Miranda AE, Velázquez-Navarrete KE, Lozada-Pérez CA. Asociación entre índice neutrófilo-linfocito y peritonitis relacionada con diálisis peritoneal. Med Int Méx 2022; 38 (2): 223-234.

CONCLUSIONS: An association was found between the neutrophil-lymphocyte ratio and dialysis related peritonitis. With 4.97 times greater probability of presenting this disease if the neutrophile-lymphocyte ratio is greater than 2.89, in addition to a greater probability of bacterial development in culture.

KEYWORDS: Chronic kidney disease; Peritonitis; Peritoneal dialysis.

ANTECEDENTES

Células y respuesta inflamatoria

Las poblaciones de glóbulos blancos inmunocompetentes juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. Tras la endotoxemia, el número de neutrófilos circulantes aumenta mientras disminuyen los recuentos de linfocitos. La neutrofilia es bien reconocida como marcador de infección, mientras que el clínico está menos familiarizado con linfocitopenia absoluta como un posible marcador en el manejo de enfermedades infecciosas.

La respuesta inmunitaria inicial en los procesos sépticos es proinflamatoria; sin embargo, posteriormente la sepsis es acompañada por la aparición de insuficiencia inmunológica sistémica caracterizada principalmente por disminución en la expresión de HLA-DR, así como disminución en la cuenta de linfocitos B y linfocitos CD4. La apoptosis de linfocitos y en el caso de persistir ésta es de mal pronóstico. La presencia de éstas se asocia con aumento de la mortalidad y riesgo de infecciones nosocomiales.

En los pacientes con choque séptico con un desenlace fatal el porcentaje de CD19+ y CD23+ fue menor que en los pacientes que sobrevivieron. La expresión de células B fue mayor en los pacientes con sepsis grave y se asoció con mortalidad.

La relación de plaqueta-linfocito (IPL) y neutrófilo-linfocito (INL) se desarrolló originalmente como predictor de pronóstico de neoplasias y estaba vinculada con la inflamación en pacientes oncológicos.

Estos índices podrían ser un marcador de desequilibrio inflamatorio en el que existe predominio de las células efectoras (efecto proinflamatorio) encabezado por neutrófilos y plaquetas activadas sobre las células reguladoras (efecto antiinflamatorio), en especial las células CD4.

Índice neutrófilo-linfocito

El índice neutrófilo-linfocito (INL) o índice de Zahorec es un simple parámetro para evaluar fácilmente el estado inflamatorio de un sujeto. Ha demostrado su utilidad en la estratificación de mortalidad en eventos cardiovasculares, así como factor pronóstico en diversos tipos de cánceres o como marcador o predictor inflamatorio e infeccioso.

Forget evaluó a pacientes de 21 a 66 años de edad, los valores de referencia con un intervalo

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

de confianza del 95% se encontraban entre 0.78 y 3.58 en la población con buen estado de salud. La elevación se asocia de forma significativa con aumento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias. Zahorec, en 2001, estableció que este índice refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y la respuesta inmunitaria adaptativa (linfocitos).

La respuesta inflamatoria sistémica en el paciente séptico corresponde con la disminución en la apoptosis de los neutrófilos con la consecuente neutrofilia clave en la inmunidad innata a la infección, reflejando el daño tisular; asimismo hay aumento en la apoptosis de los linfocitos, aspecto que se relaciona con supresión del sistema inmunitario y disfunción orgánica múltiple, inducida por la familia del factor de necrosis tumoral alfa.

Para calcular el índice se realiza el recuento de neutrófilos absolutos y se divide entre el recuento absoluto de linfocitos.

La relación neutrófilo-linfocito es relativamente más estable que los parámetros de leucocitos individuales que se alteran fácilmente por muchas condiciones simples, por ejemplo, deshidratación, sobrehidratación, muestras de sangre diluida, manipulación de muestras de sangre *in vitro*, etc.

Índice plaqueta-linfocito

El índice plaqueta-linfocito (IPL) es un nuevo marcador proinflamatorio que se obtiene de dividir el número total de plaquetas entre el número absoluto de linfocitos.

Se ha demostrado su utilidad como indicador de inflamación inclusive superando al conteo leucocitario. También como marcador de mortalidad en pacientes con sepsis, en pacientes fallecidos se observan cifras más elevadas que en pacientes supervivientes.

Debido a que su uso se considera reciente, aún no se cuenta con valores de referencia estandarizados; sin embargo, Jeong Soo Lee y colaboradores, en un estudio realizado en Corea, encontraron en una muestra de 10,000 sujetos sanos que la media del índice plaquetas-linfocitos fue de 132.4.

También se determinó que el índice plaqueta-linfocito fue significativamente mayor en todos los sujetos en los que obtuvieron un hemocultivo positivo para gramnegativos, polimicrobianos y negativos en comparación con los que obtuvieron un hemocultivo con desarrollo de una bacteria grampositiva.

Mustafa Yaprak y su grupo, en 2016, encontraron que el índice plaqueta-linfocito era superior al índice neutrófilo-linfocito como predictor independiente de mortalidad. En este grupo de pacientes con hemodiálisis hubo correlación positiva entre la PCR y ambos índices, considerando que la PCR es un marcador ampliamente aceptado de inflamación. La inflamación crónica es un factor importante en la patogenia de la aterosclerosis y aumenta en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con la población general.

Enfermedad renal crónica

Según el INEGI, en México en 2018 hubo 722,611 defunciones registradas de las que 13,845 fueron por enfermedad renal crónica, lo que la posiciona entre las primeras 10 causas de muerte en México. El 56.4% correspondió a hombres, el 43.5% a mujeres y en 376 casos no se especificó el sexo.

En la actualidad el Instituto Mexicano del Seguro Social tiene registrados poco más de 60,000 enfermos en terapia sustitutiva, 25,000 de los cuales (41.7%) están en un programa de hemo-

diálisis y alrededor de 35,000 reciben servicios de diálisis peritoneal (58.3%).

Peritonitis

En México en un estudio del 2013 realizado por Russi-Hernández y colaboradores se estimó que el 45% de los pacientes sufre un cuadro de peritonitis por lo menos una vez durante los primeros seis meses de tratamiento con diálisis peritoneal y la tasa aumenta al 60-70% durante el primer año.

Además, la peritonitis grave o prolongada conduce a alteraciones estructurales y funcionales de la membrana peritoneal, lo que a la larga conduce a fallo de la membrana. La peritonitis es causa importante del fracaso de la técnica de reemplazo renal y la conversión a hemodiálisis a largo plazo. Por lo que el inicio del tratamiento empírico de manera temprana tiene gran repercusión en los resultados, la preservación de la membrana peritoneal y la supervivencia.

El objetivo de este artículo es establecer biomarcadores de fácil acceso para predecir el riesgo de peritonitis y la adecuada respuesta a tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal, realizado en los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México: Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac en el servicio de hospitalización de Medicina Interna, del 1 de enero de 2019 al 1 de enero de 2020. Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 con tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal; se consideraron casos (30 pacientes) todos los que tenía peritonitis asociada con la diálisis y controles (30 pacientes) los que no la tuvieron; se obtuvo autorización bajo consentimiento informado por parte del paciente.

De manera inicial a todos los participantes de ambos grupos se les tomaron signos vitales, así como medidas antropométricas y se realizaron estudios de laboratorio básicos, como biometría hemática, química sanguínea, PFH y electrólitos séricos.

En el grupo de casos, conformado por los pacientes que tuvieron datos clínicos y bioquímicos de peritonitis asociada con la diálisis, se tomó muestra de líquido peritoneal; posterior a dos recambios de entrada por salida, se tomó el líquido de manera estéril para muestra con 2 h de estancia en la cavidad abdominal, procesando así citológico con equipo Beckman Coulter LH 750, citoquímico y cultivo con técnica de estriado, en agar sangre, MacConkey y agar chocolate incubados a 37ºC con evaluación de crecimiento cada 24 horas.

Se analizó la distribución de variables cuantitativas continuas mediante el estadístico de prueba de Shapiro-Wilk, encontrándose una distribución no normal, por lo que se decidió utilizar la mediana y el rango intercuartil como medidas de resumen. Se crearon las variables de índice neutrófilo-linfocito e índice plaqueta-linfocito. Posteriormente mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon se comprobó la distribución de las variables continuas entre los dos grupos de estudio. Además, se realizaron curvas ROC para los índices y la existencia de peritonitis, con lo que se logró estimar el mejor punto de corte para categorizar dichas variables. Con estas variables categorizadas se hizo un análisis de regresión logística para calcular las razones de momios de los índices y la existencia de peritonitis. Todo el análisis se realizó en el programa estadístico Stata 12.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes, 30 en el grupo de casos, integrado por los pacientes que tuvieron peritonitis asociada con la diálisis (13 mujeres y 17 hombres) y 30 en el grupo control, sin peritonitis asociada con la diálisis (13 mujeres y 17 hombres). La mediana de edad en el grupo de casos fue de 52 años y en el grupo control fue de 55.5 años. Las comorbilidades coexistentes fueron la diabetes mellitus (48/60) y la hipertensión arterial sistémica (56/60).

En nuestra población de estudio en el análisis descriptivo las modalidades de tratamiento sustitutivo más frecuentes fueron la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): 33/60, diálisis peritoneal intermitente (DPI): 18/60 y diálisis peritoneal automatizada: 9/60. En ambos grupos el diagnóstico de enfermedad renal crónica tenía aproximadamente dos años y el tiempo con catéter TNK fue de un año.

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas entre nuestros grupos de estudio. **Cuadro 1**

En el caso particular de las variables bioquímicas, tampoco encontramos diferencias significativas, con excepción del número de leucocitos (p = 0.01), neutrófilos (p = 0.003), sodio (p = 0.04), calcio (p = 0.03), fósforo (p = 0.02) y albúmina (p = 0.006). **Cuadro 2**

Las características de la exploración en ambos grupos se muestran el **Cuadro 3.**

En el reporte de cultivo peritoneal de los sujetos en el grupo de los casos no se observó desarrollo en 11/30 y con crecimiento bacteriano en el 19/30; los microorganismos identificados fueron *S. epidermidis* en el 20%, *E. coli* BLEE en el 12.3%, *S. aureus* en un 10%, *S. saprophyticus* en un 3.3%, MRSA en el 3.3%, *S. haemolyticus* en el 3.3%, *S. lugdunenses* en un 3.3% y *Candida tropicalis* en un 3.3%. Las bacterias grampositivas permanecieron en los primeros lugares de frecuencia, datos similares a los publicados en bibliografía internacional y nacional. **Cuadro 4**

Las variables de mayor interés fueron el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaqueta-linfocito (IPL), que mostraron diferencias altamente significativas. Encontramos una mediana de 6 para el INL (RI 6.83) en el grupo de casos (p = 0.0024) y de 300 para el IPL (RI 200; p = 0.008); mientras que en el grupo control se observó una mediana de 3.45 (RI 2.29; p = 0.002) y de 208 (RI 138.9; p = 0.008) para el INL e IPL, respectivamente. **Cuadro 5**

Se realizaron tablas de contingencia de dos vías, con las que se calculó la prueba exacta de Fisher para determinar la asociación entre el cuadro clínico y la existencia de peritonitis. Pudimos observar que el dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea obtuvieron un valor estadísticamente significativo (p = 0.001), por lo que podemos concluir que el cuadro clínico se asocia con la existencia de peritonitis, con excepción de la fiebre, de la que obtuvimos un valor de p = 0.49, con lo que podemos decir que no existe relación de este signo con la existencia de peritonitis asociada con la diálisis.

Se realizó análisis de regresión logística para determinar la asociación entre la variable dependiente dicotómica (INL > 2.89, IPL > 227) y la variable independiente cualitativa (tiene o no peritonitis). Para ello, primero se dicotomizó la variable del INL utilizando un punto de corte de 2.89, se obtuvo como resultado una razón de momios de 4.97, con p = 0.014, con intervalos de confianza del 95% de 1.38-17.81. Esto indica que los pacientes con un INL mayor a 2.89 tienen casi cinco veces más posibilidades de padecer peritonitis que los pacientes con INL menor a 2.89. **Figura 1**

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de la población por grupo de estudio

Variable	Grupo de casos (n = 30)		Grupo control (n = 30)		
	Núm.		Núm.		
Sexo					
Femenino	13		13		
Masculino	17		17		
Comorbilidades					
Diabetes mellitus	23		25		
Hipertensión arterial sistémica	27		29		
Modalidad de diálisis					
DPCA	15		18		
DPI	9		9		
DPA	6		3		
	p50	RI	p50	RI	p
Edad* (años)	52	16	55.5	18	0.29
Tiempo de diagnóstico de comorbilidades coexistentes					
Diabetes mellitus (años)	14	21	8	17	0.33
Hipertensión arterial sistémica (años)	4.5	8	3	5	0.43
Años con enfermedad renal crónica*	2	3	2	3	0.72
Años con catéter TNK*	1	1	1	1	0.87

* Se reporta como mediana (p50) y rango intercuartil (RI) considerándose estadísticamente significativa cuando el valor p fue menor a 0.05 calculado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

De igual manera, se dicotomizó la variable IPL dividiendo la población de estudio en los que tenían IPL mayor o menor de 227.

Tras realizar la regresión logística con la variable dicotomizada se obtuvo como resultado una razón de momios de 2.75, con p = 0.066, con intervalos de confianza del 95% de 0.93-8.10. Esta razón de momios no fue estadísticamente significativa, por lo que no podemos concluir si los pacientes con un IPL mayor a 227 tienen más posibilidades de padecer peritonitis que los pacientes con un IPL menor a 227. **Figura 2**

Se realizó el mismo procedimiento a todas las variables en las que se había obtenido un valor de p significativo (calcio, fósforo, sodio, albúmina y talla); sin embargo, los intervalos de confianza rebasaron la unidad, por lo que no se consideran factores protectores ni de riesgo, sin asociación evidente.

Para determinar la sensibilidad y la especificidad de ambos índices se realizó curva ROC que mostró una medida de discriminación con un área bajo la curva del INL 0.73 y del IPL 0.70, considerándose aceptable. **Figura 3**

Se realizaron también tablas de contingencia para calcular la prueba exacta de Fisher y determinar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito mayor a 2.89 y la manifestación de peritonitis resistente a tratamiento obteniendo una p = 0.29 que no fue significativa, por lo

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

Cuadro 2. Características bioquímicas de la población por grupo de estudio

Variable	Grupo de casos (n = 30)		Grupo control (n = 30)		p
	p50	RI	p50	RI	
Biometría hemática					
Leucocitos*	7.6	4.5	6.25	1.9	0.0194
Neutrófilos*	5.55	4.09	4.35	1.9	0.0036
Linfocitos*	1.05	0.8	1.2	0.6	0.0828
Hemoglobina*	8.95	1.90	8.5	2.7	0.0917
VCM*	87	7	90.5	5	0.1316
HCM*	30	3	30	1.6	0.8934
Plaquetas*	315	212	252	127	0.0891
Química sanguínea					
Glucosa (mg/dL)*	129.5	105	109	73	0.1808
Creatinina (mg/dL)*	11.18	3.68	11.9	6.5	0.6897
BUN (mg/dL)*	56.5	63	80	45	0.0876
Urea (mg/dL)*	124.5	134	174	115	0.0748
Electrolitos séricos					
Sodio (meq/L)*	131.5	7	134	6	0.0453
Potasio (meq/L)*	4.2	1.12	4.85	2.2	0.0711
Cloro (meq/L)*	93.5	10	97.5	12	0.0543
Magnesio (meq/L)*	1.99	0.39	2.12	0.57	0.0946
Calcio (meq/L)*	7.45	1	7.8	1.2	0.0330
Fósforo (meq/L)*	4.6	3	6	2.3	0.0202
Albúmina (g/L)*	2	0.9	2.7	1.3	0.0067

* Se reporta como mediana (p50) y rango intercuartil (RI) considerándose estadísticamente significativa cuando el valor p fue menor a 0.05 calculado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Cuadro 3. Características de la exploración física de la población por grupo de estudio

Variable	Grupo de casos (n = 30)		Grupo control (n = 30)		p
	p50	RI	p50	RI	
Presión arterial sistólica	140	20	130	30	0.3372
Presión arterial diastólica	80	20	80	19	0.7247
Frecuencia cardiaca	81	14	80	11	0.3863
Frecuencia respiratoria	20	2	20	3	0.7562
Temperatura	36.5	1	36.5	1	0.8241
Índice de masa corporal	25.06	4.63	25.10	6.49	0.7062

* Se reporta como mediana (p50) y rango intercuartil (RI) considerándose estadísticamente significativa cuando el valor p fue menor a 0.05 calculado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Cuadro 4. Reporte bacteriológico de líquido peritoneal de los casos (n = 30)

Sin desarrollo	11
Staphylococcus epidermidis	6
E. coli BLEE	4
Staphylococcus aureus	3
Staphylococcus coagulasa-negativa	1
Staphylococcus saprophyticus	1
Staphylococcus aureus resistente a oxacilina	1
Staphylococcus hemoliticus	1
Staphylococcus lugdunensis	1
Candida tropicalis	1

* Se reporta como mediana (p50) y rango intercuartil (RI) considerándose estadísticamente significativa cuando el valor p fue menor a 0.05 calculado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

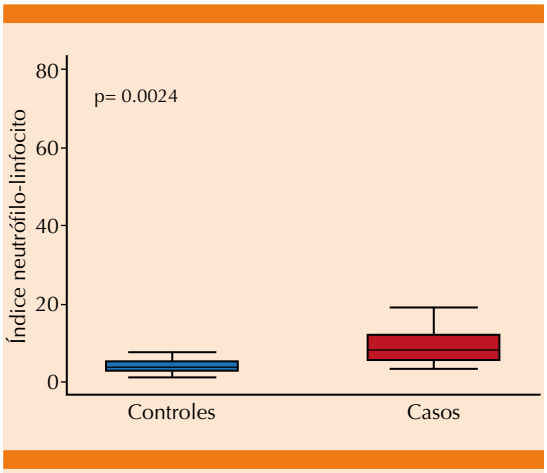

Figura 1. Gráficas de cajas y bigotes que comparan el índice neutrófilo-linfocito en ambos grupos de estudio y muestran significación estadística, con valor $p < 0.05$ (0.0024).

que concluimos que la cifra de este índice no se asocia con peritonitis resistente. Además, se realizó el mismo procedimiento para determinar la asociación entre el INL mayor de 2.89 y el desarrollo en cultivo de líquido de diálisis, obteniendo un valor p = 0.047, lo que indica que sí existe asociación.

DISCUSIÓN

La peritonitis es la principal complicación de la diálisis peritoneal, que es la primera opción de terapia sustitutiva para los pacientes con enfermedad renal crónica, tanto por su accesibilidad como por bajos costos para el sector salud en nuestro país.

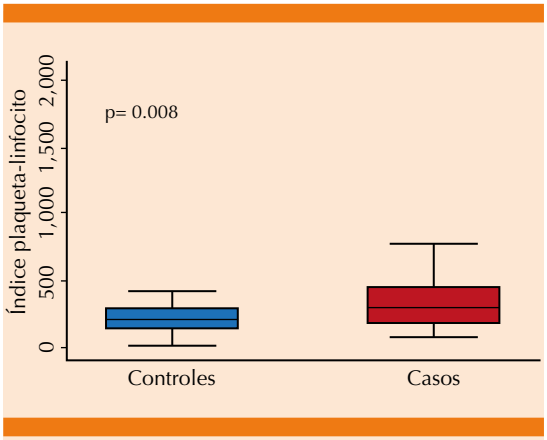

Figura 2. Gráficas de cajas y bigotes que comparan el índice plaqueta-linfocito en ambos grupos de estudio y muestran significación estadística, con valor $p < 0.05$ (0.008).

Cuadro 5. Resultado de los índices neutrófilo-linfocito y plaquetas-linfocitos de la población por grupo de estudio

Variable	Grupo casos		Grupo control		p
	p50	RI	p50	RI	
Índice neutrófilo-linfocito	6	6.835165	3.452991	2.296052	0.0024
Índice plaqueta-linfocito	300	250	208.98	138.90	0.0080

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

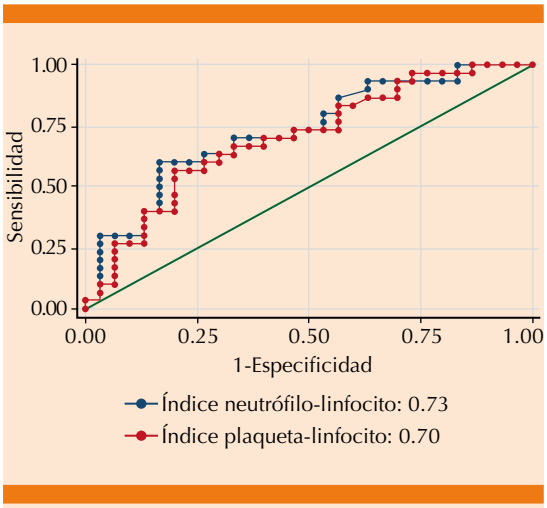

Figura 3. Curva ROC que muestra sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocito (0.73), índice plaquetas-linfocitos (0.70) para el diagnóstico de peritonitis.

Para su diagnóstico actualmente se consideran tres aspectos principales: cuadro clínico, el citológico y cultivo de líquido peritoneal, para los últimos dos es necesario realizar un procedimiento estéril, además, el procesamiento del cultivo requiere mayor tiempo, lo que origina retraso del tratamiento, provocando alteraciones estructurales en la membrana peritoneal y posterior fallo de la terapia.

En este estudio se seleccionó un marcador proinflamatorio de fácil acceso, bajo costo, previamente descrito como predictor de peritonitis asociada con la diálisis: el índice neutrófilo-linfocito.

A pesar de su descubrimiento reciente, se han realizado diversos estudios de la utilidad del índice neutrófilo-linfocito, sobre todo como marcador proinflamatorio, diagnóstico, índice de mortalidad y pronóstico en diversas enfermedades, principalmente cardiovasculares, infecciosas y oncológicas.

Entre los usos más destacados se incluye como factor de riesgo cardiovascular; se sabe que los glóbulos blancos elevados o leucocitos polimorfonucleares al comienzo de la diálisis peritoneal en ausencia de infección aguda predicen fuertemente la mortalidad cardiovascular por cualquier causa. Por otro lado, la linfocitopenia representa una respuesta inmunitaria deprimida que también se asocia con resultados adversos. Por ello, en un estudio publicado en 2012, Xin An y colaboradores mostraron que del 40 al 50% de las muertes en pacientes con enfermedad renal crónica fue causada por EVC y ésta, a su vez, aumenta la mortalidad de 10 a 20 veces en comparación con la población sin enfermedad renal crónica. Sin embargo, existe el fenómeno de epidemiologia inversa que establece que la mortalidad en estos pacientes no se debe a factores de riesgo comunes, como colesterol elevado e índice de masa corporal alto, por lo que se buscaron otros factores de riesgo asociados, como el índice neutrófilo-linfocito, que se considera una entidad independiente de mortalidad. Se evidenció que a mayor índice neutrófilo-linfocito, aumentaba el porcentaje de mortalidad a uno y tres años, además de elevación de las concentraciones de PCR y, por tanto, aumento del estado inflamatorio.

Gülay Ulusal Okyay y colaboradores estudiaron a pacientes con enfermedad renal crónica que se encontraban en prediálisis y en diálisis y observaron que tenían un índice neutrófilo-linfocito más alto, así como IL-6 y concentraciones de PCR más altas en comparación con sujetos sanos. Estos hallazgos fomentan que un simple cálculo podría ser un marcador sustituto para la evaluación de inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica.

En 2016 Xinhui Liu y su grupo realizaron seguimiento durante 35 meses a pacientes con diálisis peritoneal y encontraron que, en comparación con los pacientes que sobrevivieron los primeros

tres meses, los pacientes que murieron en los primeros tres meses tenían una puntuación de comorbilidad y un nivel de índice neutrófilo-linfocito más altos.

Su elevación se ha correlacionado mayormente con el factor de necrosis tumoral alfa en comparación con la proteína C reactiva y la interleucina 6.

Un índice neutrófilo-linfocito (INL) alto se ha asociado con aumento de la mortalidad en varias neoplasias. Josee-Lyne Ethier y colaboradores, en 2017, estudiaron la asociación entre la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad y el INL en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, encontrando que un mayor INL se asociaba con peor pronóstico, ya sea en enfermedad localizada o con metástasis.

Mousa y su grupo en el 2017 evaluaron la utilidad clínica del INL y la proteína C reactiva en sangre combinados como una prueba no invasiva para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea. Este estudio demostró la utilidad clínica del INL como indicador útil de infección bacteriana.

Para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea, una INL de sangre de más de 2.89 con poder discriminativo óptimo tuvo sensibilidad del 80.3% y especificidad del 88.9%. La PCR mayor de 11.3 mg/dL tuvo sensibilidad del 88.9% y especificidad del 92.6%. En el análisis de regresión logística, el INL de sangre combinada con PCR tuvo sensibilidad del 95.1% y especificidad del 96.3%.

García y su grupo, en 2020, mencionaron la utilidad de este índice en otro tipo de líquidos corporales, como el líquido peritoneal, demostrando su efectividad para valorar la respuesta a tratamiento con una cifra menor a 1.2 de INL y valor $p < 0.0001$.

En el estudio publicado en 2012 por Curbelo y su grupo establecieron que para mejorar el poder predictivo de estas escalas CURB-65 y PSI en neumonía, se han estudiado diferentes marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y el recuento de glóbulos blancos. Desafortunadamente, su capacidad para identificar a los pacientes que probablemente mueran a largo y corto plazo no es mejor que la de escalas clásicas.

Recientemente se informó que el INL se relaciona con mortalidad y pronóstico en la neumonía adquirida en la comunidad, con mejor perfil que la PCR. El INL reflejaría con mayor precisión el equilibrio entre las respuestas de neutrófilos-linfocitos y podría estar mejor asociado con la severidad de la respuesta inflamatoria. La incidencia de mortalidad a los 30 días fue del 7.7% y a los 90 días fue del 12.9%. También tuvieron puntajes CURB-65 y PSI más altos que los supervivientes. Los pacientes que murieron en los primeros 30 días tuvieron en la prueba de sangre de admisión concentraciones significativamente más altas en promedio de PCR, procalcitonina, copeptina y proadrenomedulina, también un conteo de neutrófilos e INL más altos; por el contrario, el recuento de linfocitos fue menor en los pacientes fallecidos. Por lo que este estudio, al obtener un resultado estadísticamente significativo, pretende abrir el panorama, proponiendo un nuevo uso de INL como criterio diagnóstico para la peritonitis asociada con la diálisis sin ser éste tan invasivo y tardado.

CONCLUSIONES

El resultado de este estudio nos permite concluir que el índice neutrófilo-linfocito sí se relaciona con la aparición de peritonitis asociada con la diálisis. Hay 4.97 veces más posibilidad de peritonitis asociada con diálisis con un índice neutrófilo-linfocito mayor de 2.89, lo que es estadísticamente significativo con valor $p = 0.014$,

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

por lo que se rechaza la hipótesis nula, con un área bajo la curva de 0.73.

De manera contraria, el índice plaqueta-linfocito mayor a 227 no es un marcador que se asocie con la aparición de peritonitis vinculada con la diálisis, ya que muestra un intervalo de confianza que rebasa la unidad, así como un valor p = 0.06, que no es estadísticamente significativo.

También podemos concluir que, dentro del cuadro clínico de nuestra población de estudio, la fiebre no es un signo que se asocie con el diagnóstico de peritonitis relacionada con diálisis (p = 0.49).

En cuanto al reporte microbiológico de los agentes causales de la peritonitis, concluimos que no se observó diferencia en comparación con los reportes nacionales e internacionales, permaneciendo así los grampositivos como primera causa.

Además, encontramos que un índice mayor a 2.89 se asoció con crecimiento bacteriológico en cultivo de líquido peritoneal con un valor p = 0.047, que es estadísticamente significativo.

Por último, se establece que el índice neutrófilo-linfocito mayor a 2.89 no se asocia con la aparición de peritonitis resistente a tratamiento con valor p = 0.20, que es estadísticamente no significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grossman S, Mattson Porth C. Fisiopatología. 9ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
2. Monneret G, Venet F. A rapidly progressing lymphocyte exhaustion after severe sepsis. Crit Care 2012;16 (4):140. doi: 10.1186/cc11416.
3. D'Atri LP. Funciones inmunorreguladoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. Hematología 2015; 9: 239-244.
4. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, van Peland MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes 2017; 10: 12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
5. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of united states subjects. PLoS One 2014; 9: 11. doi: 10.1371/journal.pone.0112361.
6. Vallejo C, Londoño H, Vargas-Zabala D, Solano AF, Tavera K, Maya L. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al servicio de urgencias. Reper Med Cir 2017; 26: 3.
7. Balta S, Ozturk C, Kurtoglu E. The neutrophil-lymphocyte ratio is not enough to describe inflammatory condition. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271: 1839-40.
8. Mousa N, Besheer T, Abdel-Razik A, Hamed M, Deiab AG, Sheta T, Eldars W. Can combined blood neutrophil to lymphocyte ratio and c reactive protein be used for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis? Br J Bio Sci 2017; 2: 71-75. doi: 10.1080/09674845.2017.1396706.
9. de Jager C, van Wijk P, Mathoera RV, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care 2010; 14 (5): R192. doi: 10.1186/cc9309.
10. Kuo YT, Wang YY, Lin SY, Chang WD. Age and sex differences in the relationship between neutrophil-to lymphocyte ratio and chronic kidney disease among an adult population in Taiwan. Clin Chim Acta 2018; 486: 98-103. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.025.
11. Curbelo J, Luquero-Bueno S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. PLoS One 2017; 12: 3. doi: 10.1371/journal.pone.0173947.
12. de Jager C, Wever PC, Gemen E, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber A, van der Poll T, Laheij R. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One 2012; 7: 10. doi: 10.1371/journal.pone.0046561.
13. Cai K, Luo Q, Zhu B, Han L, Wu D, Dai Z, Wang K. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in patients with peritoneal dialysis. BMC Nephrol 2016; 17: 191.
14. Kam-Tao P, Cheuk CS, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2016; 36: 481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078.
15. Arias-Gómez J, Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Mex 2016; 63 (2): 201-6. doi: 10.29262/ram.v63i2.181.
16. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel M, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the

neutrophil-to lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. Crit Care 2015; 19: 13. doi: 10.1186/s13054-014-0731-6.

17. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte- o-lymphocyte ratio, platelet-to- lymphocyte ratio, and mean platelet volume to- platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? Mediators Inflamm 2018 15; 2018: 3758068. doi: 10.1155/2018/3758068.
18. Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, Surman M, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2017; 24 (3): 808-815. doi: 10.1245/s10434-016-5634-0.
19. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, et al. Lymphocyte cell ratios and mortality among incident hemodialysis patients. Am J Nephrol 2017; 46 (5): 408-416. doi: 10.1159/000484177.
20. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya F, Tonbul H. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. Ren Fail 2012; 34 (2): 155-9. doi: 10.3109/0886022X.2011.641514.
21. Orak M, Karakoç Y, Üstündag M, Yildirim Y, Çelen MK, Güloglu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patents with sepsis who applied to the emergency department. Niger J Clin Pract 2018; 21 (5): 667-671. doi: 10.4103/njcp.njcp_44_17.
22. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (26): e11138. doi: 10.1097/MD.0000000000011138.
23. Chen T, Yang M. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Int Immunopharmacol 2020; 78: 106063. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106063.
24. Turkmen K, Erdur F, Ozcicek F, Ozcicek A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation tan neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int 2013; 17 (3): 391-6. doi: 10.1111/hdi.12040.
25. Russi-Hernández M, Mejía-Velázquez JL, Ortiz-López I. Etiología de peritonitis asociada a diálisis peritoneal continua ambulatoria en urgencias. Medigraphic 2013; 5: 5-10.
26. Yaprak M, Turan M, Dayanan R, Akın S, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol 2016; 48 (8): 1343-1348. doi: 10.1007/s11255-016-1301-4.
27. Muñoz-Ramírez MR, Chávez-Pérez CE, Aguilar-Ríos LÁ, Campos-Díaz JA, Sánchez-Nava VM. Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2014; 28 (2): 91-94.
28. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. Estadística descriptiva. Rev Alerg Mex 2016; 63 (4): 397-407. doi: 10.29262/ram.v63i4.230.
29. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. Revista de alergia de México 2016; 1: 80-90. Rev Alerg Mex 2016; 63 (1): 80-90. doi: 10.29262/ram.v63i1.163.
30. Flores-Ruiz E, Miranda-Novales MG, Villasís-Keever MA. El protocolo de investigación IV: cómo elegir la prueba estadística adecuada. estadística inferencial. Rev Alerg Mex 2017; 64 (3): 364-370. doi: 10.29262/ram.v64i3.304.
31. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación IV: las variables de estudio. Rev Alerg Mex 2016; 63 (3): 303-10. doi: 10.29262/ram.v63i3.199.
32. An X, Mao HP, Wei X, Chen JH, Yang X, Li ZB, Yu XQ, Li ZJ. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol 2012; 44: 1521-1528. doi: 10.1007/s11255-012-0130-3.
33. Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, Derici Ü, Erten Y. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. Ren Fail 2013; 35 (1): 29-36. doi: 10.3109/0886022X.2012.734429.
34. Liu X, Huang R, Wu H, Wu J, Wang J, Yu X, Yang X. Patient characteristics and risk factors of early and late death in incident peritoneal dialysis patients. Sci Rep 2016; 6: 32359. doi: 10.1038/srep32359.
35. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res 2017; 19 (1): 2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
36. García-Minamy JI, Vargas-Ayala G, Hernández-Barrera JM, Narváez-Rivera JL, Ángeles-Márquez M, Rivera-Rangel RM, Morales-Santaella AL, Vázquez-Aguirre NA. Índice leucocito/neutrófilo como predictor de respuesta antibiótica en pacientes con peritonitis asociada con diálisis peritoneal. Med Int Méx 2020: 36 (6): 759-765.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4814

NUEVO

Quadriloid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es Quadriacción

Alivia los Quadros Dermatológicos[1]

1 Anestésico[1]

2 Antiinflamatorio[1]

3 Antimicrobiano[1]

4 Antifúngico[1]

Consultar IPP QUADRILOID

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

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Línea Dermatológica
LIOMONT

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 235-247.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

Circunferencia abdominal e índice cintura-altura como criterio de obesidad en síndrome metabólico

Abdominal circumference and waist-height ratio as obesity criteria in metabolic syndrome.

Juan Carlos Corona-Meléndez,[1] Lilian Montserrat Torres-Made,[1] Edith Jaqueline Bañuelos-Contreras,[2] Juan Roberto Flores-Montes,[1] Eloy Medina-Ruiz[1]

Resumen

OBJETIVO: Determinar si es posible utilizar el índice cintura/altura en lugar de la circunferencia abdominal como criterio de síndrome metabólico.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, observacional, analítico y comparativo de prueba diagnóstica efectuado en participantes mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, de marzo de 2014 a febrero de 2015. Se utilizaron los criterios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO 2009 de síndrome metabólico y se obtuvo el índice cintura-altura, previo consentimiento informado. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y correlación de Pearson.

RESULTADOS: Se reclutaron 413 pacientes. De ellos, 322 (78%) eran hombres. La mediana de edad fue de 44 años. Se documentó una correlación entre circunferencia abdominal e índice cintura-altura elevado de 0.917 ($p < 0.0001$), que incrementó su valor a 0.935 al ajustarse por sexo, edad y comorbilidades. La prevalencia del síndrome metabólico utilizando la circunferencia abdominal fue del 35.6% y al utilizar el índice cintura-altura fue del 37%. Se observó la superioridad del índice cintura-altura como criterio diagnóstico individual de síndrome metabólico en sensibilidad (100 *vs* 97.96%), valor predictivo positivo (42.35 *vs* 41.62%), valor predictivo negativo (100 *vs* 95.52%), razón de verosimilitud positiva (5.37 *vs* 4.25) y razón de verosimilitud negativa (0.0 *vs* 0.09).

CONCLUSIONES: El índice cintura-altura podría utilizarse como marcador de obesidad en síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico; índice cintura/altura; circunferencia abdominal.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if it is possible to use the waist-height ratio (WhR) instead of abdominal circumference as criterion of metabolic syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, observational, analytical and comparative, diagnostic-test study, done from March 2014 to February 2015 in participants over 18 years of age, both sexes. IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO 2009 metabolic syndrome definition was used, and WhR was calculated, previous informed consent. We calculated sensibility, specificity, predictive values, and likelihood ratios for metabolic syndrome and for each criterion, as well as Pearson correlation.

RESULTS: There were included 413 participants, from which 322 (78%) were men. Overall median age was 44 years. Pearson correlation for abdominal circumference and WhR was 0.917 ($p < 0.0001$, increasing to 0.935 adjusted for age, sex and comorbidities). Metabolic syndrome prevalence using abdominal circumference was 35.6%, and 37% using WhR. Superiority for WhR as compared with abdominal circumference as criterion for metabolic syndrome was observed in sensitivity (100% *vs* 97.9%), positive

[1] Internista.
[2] Médico nutriólogo.
Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 9 de octubre 2020
Aceptado: 9 de junio 2020

Correspondencia
Juan Carlos Corona Meléndez
jccorona2003@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:
Corona-Meléndez JC, Torres-Made LM, Bañuelos-Contreras EJ, Flores-Montes JR, Medina-Ruiz E. Circunferencia abdominal e índice cintura-altura como criterio de obesidad en síndrome metabólico. Med Int Méx 2022; 38 (2): 235-247.

predictive value (42.3% *vs* 41.6%), negative predictive value (100% *vs* 95.5%), positive likelihood ratio (5.37 *vs* 4.25) and negative likelihood ratio (0.0 *vs* 0.09).

CONCLUSIONS: Waist-height ratio could be used as a better surrogate of intraabdominal obesity instead of abdominal circumference in the definition of the metabolic syndrome.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Waist-height ratio; Waist circumference.

ANTECEDENTES

El síndrome metabólico, acuñado inicialmente por el Dr. Gerald M Reaven en 1988, identifica un grupo de afecciones clínicas que implican mayor riesgo cardiovascular[1] e incluye alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, aumento y redistribución del tejido adiposo en el organismo e incremento en la presión arterial.[2-6] Ha sido difícil lograr un consenso en los criterios diagnósticos y el punto de corte para cada uno de ellos, lo que ha llevado a varias asociaciones médicas a lo largo de las últimas tres décadas a emitir su propia posición al respecto. Entre ellas está la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (*European Group for Insulin Resistance*, EGIR), el Tercer Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional para la Educación del Colesterol (*National Cholesterol Education Program, Third Adult Treatment Program*, NCEP ATP III), la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*, AACE), el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (*National Heart Lung and Blood Institute*, NHLBI) y la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*, AHA).[7-15]

Una década después de su categorización, en 1999, la OMS propuso los primeros criterios diagnósticos. Para ello se requería la existencia de algún grado de hiperglucemia (glucemia alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus o resistencia a la insulina con tolerancia normal a la glucosa), así como al menos dos componentes que podían incluir: obesidad (índice cintura-cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres, o índice de masa corporal ≥ 30 kg/m^2), triglicéridos ≥ 150 mg/dL o colesterol HDL (cHDL) < 35 mg/dL en hombres o < 40 mg/dL en mujeres, presión arterial ≥ 160/95 mmHg (modificado posteriormente a ≥ 140/90 mmHg) o microalbuminuria.[7]

En 1999 el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) propuso como definición la existencia de resistencia a la insulina (hiperinsulinemia > percentil 75) además de al menos dos componentes que podían incluir: obesidad abdominal (circunferencia abdominal mayor de 94 cm en hombres y de 80 cm en mujeres), triglicéridos ≥ 175 mg/dL o cHDL < 40 mg/dL en ambos sexos, presión arterial ≥ 140/90 mmHg o glucosa > 110 g/dL. No se incluía a la diabetes mellitus.[8]

En 2001 el Tercer Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP ATP III) publicó su defi-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

nición del síndrome metabólico, mismo que se establecía en la existencia de 3 o más de los 5 componentes, en cualquier combinación posible, sin la necesidad de manifestar alteraciones glucometabólicas. Los componentes incluyen: obesidad abdominal (circunferencia abdominal mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres), triglicéridos ≥ 150 mg/dl, cHDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión arterial ≥ 130/85 mmHg y glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL (modificado en 2004 a 100-125 mg/dL). No se excluye a la diabetes mellitus del diagnóstico, al contrario, se le considera la expresión más representativa del síndrome metabólico.[9,10,11]

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en 2003 omitió de su diagnóstico a la obesidad abdominal como componente principal del síndrome metabólico, y la incluyó como un factor predisponente, entre los que también se encuentran la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, síndrome de ovarios poliquísticos, hígado graso no alcohólico, acantosis nigricans, antecedente familiar de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus gestacional previa, origen no caucásico, vida sedentaria, cintura mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, y edad mayor de 40 años. Además de factores predisponentes, se requerían al menos dos componentes que pueden incluir: triglicéridos ≥ 150 mg/dL, cHDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión arterial ≥ 135/85 mmHg, o glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa. También excluye a la diabetes mellitus, por la razón de insistir en el aumento de riesgo de enfermedad vascular cerebral aterotrombótica en pacientes resistentes a la insulina que no son diabéticos todavía y que nunca podrían llegar a serlo.[12]

En 2006 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) también propuso su definición del síndrome metabólico, resaltando que la obesidad abdominal es el elemento central del síndrome y que su existencia es necesaria para el diagnóstico. Además, especificó que la obesidad abdominal debe definirse de acuerdo con la etnia de cada persona. Para centro y sudamericanos étnicos, así como para los chinos y personas del sureste asiático, proponen valores de 90 cm o más para hombres y de 80 cm o más en mujeres. Para los európidos y personas de África subsahariana o de Oriente Medio el nivel de corte es de 94 cm o más en hombres y 80 cm o más en mujeres. Para los japoneses se establecen valores de 85 cm o más en hombres y de 90 cm o más en mujeres. Suponen que por razones prácticas en Estados Unidos seguirá usándose el nivel de 102 cm o más en hombres y 90 cm o más en mujeres. Además de la adiposidad abdominal, deben sumarse al menos dos componentes más que incluyen los mismos establecidos por NCEP ATP III: triglicéridos ≥ 150 mg/dL, cHDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión arterial ≥ 130/85 mmHg, y glucosa en ayuno (GA) entre 100 y 125 mg/dL.[13] La definición utilizada por NHLBI y AHA es, en esencia, la misma propuesta por NCEP ATP III.[14]

La definición más reciente se publicó en octubre 2009, como un consenso entre varias organizaciones que incluyeron: *International Diabetes Federation, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity.* Su esencia fundamental es la combinación de las fortalezas de las definiciones previas del NCEP ATP III (2004) y de la IDF (2006). Del primero mantiene los criterios de hipoalfalipoproteinemia (cHDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL), glucosa alterada en ayuno (> 100 mg/dL) y presión arterial elevada (≥ 130/85 mmHg), así como el concepto de establecer el diagnóstico con al menos tres criterios alterados del total de cinco, sin importar cuáles. De la definición de

la IDF mantiene la utilización de valores específicos de circunferencia abdominal de acuerdo con la etnia y región, sin que ello sea uno de los tres criterios necesarios para el diagnóstico. Ajenas a este consenso se mantuvieron la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la AACE, quienes consideran que es mejor abordar los criterios del síndrome metabólico individualmente en lugar de su conjunción como diagnóstico.[15] **Cuadros 1 y 2**

Índice cintura/altura

A pesar de que desde las primeras definiciones se ha contemplado a la obesidad abdominal como criterio principal en el diagnóstico de síndrome metabólico, la manera de obtener una medición clínica de la misma ha sido difícil de estandarizar.[16-20] Desde las primeras definiciones se han utilizado el índice de masa corporal, la relación cintura-cadera y la circunferencia abdominal,[7] esta última es la más estandarizada y la que se incluye en la definición actual.[15] Sin embargo, su aplicabilidad en las diferentes poblaciones se ha visto limitada, lo que ha llevado a tener puntos de corte que difieren entre las definiciones propuestas por varias organizaciones.[8-14] Incluso con el criterio universal actual de circunferencia abdominal, la gran variabilidad étnica, racial y de complexión morfológica ha llevado a establecer diferentes puntos de corte para distintas regiones del mundo.[15,21] Y si a esto agregamos diversidad étnica que puede haber en un mismo país por el mestizaje cada vez más común, resulta difícil establecer qué punto de corte utilizar en un individuo específico.

Por otro lado, se ha documentado que el índice cintura-altura es un fuerte predictor de adiposidad intraabdominal y se le ha propuesto como un mejor criterio de obesidad, fácil de implementar y con menos variabilidad en sus puntos de corte.[22,23,24] Ashwell y colaboradores demostraron en dos revisiones sistemáticas con metanálisis en 2010 y 2012, con 78 y 31 estudios, respectivamente, realizados en más de 300,000 adultos de 18 países que incluían caucásicos, asiáticos y centroamericanos, que el índice cintura-altura tiene mayor poder de predicción de riesgo cardiovascular (área bajo la curva ROC de 0.704) que la circunferencia abdominal (área bajo la curva ROC de 0.693) y la relación cintura/cade-

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO 2009[15]

Criterio	Valor de referencia
Circunferencia abdominal elevada*	Definiciones específicas por población y país (**Cuadro 2**)
Triglicéridos elevados (el tratamiento farmacológico contra hipertrigliceridemia es un indicador alterno)§	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Colesterol HDL disminuido (el tratamiento farmacológico contra hipoalfalipoproteinemia es un indicador alterno)§	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) para hombres y < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) para mujeres
Presión arterial elevada (el tratamiento farmacológico antihipertensivo en un paciente con antecedente de hipertensión es un indicador alterno)	Presión sistólica ≥ 130 mmHg o presión diastólica ≥ 85 mmHg (o ambas)
Glucemia alterada en ayuno (el tratamiento farmacológico contra hiperglucemia es un indicador alterno)‡	≥ 100 mg/dL

* Se recomienda el uso de los criterios de la IDF para poblaciones no europeas y los de la IDF o la AHA/NHLBI para poblaciones europeas hasta que se disponga de mayor evidencia.
§ Los fármacos más prescritos para tratar hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia son los fibratos y el ácido nicotínico, por lo que un paciente que los esté tomando puede considerarse con estos diagnósticos. La prescripción de altas dosis de ácidos grasos omega 3 puede considerarse equivalente de hipertrigliceridemia.
‡ La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tendrán síndrome metabólico al utilizar estos criterios.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

Cuadro 2. Valores propuestos de circunferencia abdominal[15]

Población	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
Európidos (IDF)	≥ 94	≥ 80
Caucásicos (OMS)	≥ 94 (riesgo alto) ≥ 102 (riesgo mayor)	≥ 80 (riesgo alto) ≥ 88 (riesgo mayor)
Estados Unidos (ATP III)	≥ 102	≥ 88
Canadá (*Health Canada*)	≥ 102	≥ 88
Europeos (*European Cardiovascular Society*)	≥ 102	≥ 88
Asiáticos, incluyendo japoneses (IDF)	≥ 90	≥ 80
Asiáticos (OMS)	≥ 90	≥ 80
Japoneses (*Japanese Obesity Society*)	≥ 85	≥ 90
China (*Cooperative Task Force*)	≥ 85	≥ 80
Medio Oriente, Mediterráneo (IDF)	≥ 94	≥ 80
África Subsahariana (IDF)	≥ 94	≥ 80
Centro y sudamericanos étnicos (IDF)	≥ 90	≥ 80

IDF: Federación Internacional de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud.

ra (RCC; área bajo la curva ROC de 0.671). Se establece un solo punto de corte de normalidad (≤ 0.50) para hombres y mujeres. Comparado con índice de masa corporal y circunferencia abdominal, el índice cintura-altura tuvo 4-5% mejor poder de discriminación ($p < 0.01$).[25,26]

El objetivo de este estudio fue responder a la interrogante: ¿podremos utilizar el índice cintura/altura en lugar de la circunferencia abdominal como criterio de síndrome metabólico?

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional, analítico, comparativo, de tipo prueba diagnóstica, en una muestra de participantes de uno y otro sexo, mayores de 18 años de edad que acudieron a revisión médica en la Clínica de Diagnóstico del Hospital Ángeles del Carmen, México, de marzo de 2014 a febrero de 2015 y que aceptaron participar. Se excluyeron los pacientes con hernia abdominal protruyente, enfermedad renal crónica KDIGO ≥ G4, síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca clase funcional ≥ NYHA III, hepatopatía crónica Child-Pugh ≥ B, cáncer en etapa clínica ≥ III y embarazadas. Se solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio, se obtuvieron las variables bioquímicas del expediente clínico, y se tomaron de manera estandarizada durante la consulta nutricional o de medicina interna las medidas antropométricas de talla y circunferencia abdominal.

Se utilizaron los criterios de diagnóstico de síndrome metabólico IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO 2009 (presencia de tres o más de los siguientes criterios):

- Obesidad abdominal: circunferencia abdominal 90 cm o más en hombres y 80 cm o más en mujeres, medida en el punto medio entre el borde inferior de la parrilla costal y la cresta iliaca, con el paciente de pie, en espiración, en ayuno.
- Hipertrigliceridemia: triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL.

- Hipoalfalipoproteinemia: colesterol HDL (cHDL) < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.
- Presión arterial elevada: presión arterial ≥ 130/85 mmHg.
- Glucosa alterada en ayuno: glucosa basal ≥ 100 mg/dL.

Se calculó también el índice cintura-altura (cociente de la circunferencia abdominal entre la estatura, medido en centímetros) y se consideró elevado cuando fue mayor a 0.50.

Se calculó una muestra no probabilística por conveniencia utilizando la fórmula para comparar dos pruebas diagnósticas (estudio de prueba diagnóstica en dos grupos):[27]

$$n = \frac{\{Z\alpha\sqrt{(1+C)\P(1-\P)} + Z\beta\sqrt{(Cp_1q_1+p_2q_2)}\}^2}{(C)IC^2}$$

En donde

Zα = desviación normal estandarizada para el nivel de significación establecido (α = 0.05), 1.64.

Zβ = desviación normal estandarizada para el nivel de poder establecido (β = 0.20), 0.84.

C = relación entre los componentes de ambos grupos (1:2), ya que en la mayor parte de las series revisadas, la prevalencia de síndrome metabólico se encuentra entre 25 y 35%, lo que equivale a dos sujetos sin síndrome metabólico por cada uno diagnosticado con dicho síndrome.

$\P = p_1 + p_2/2$

p_1 = valor de sensibilidad del grupo 1 (0.90)

$q_1 = 1 - p_1$

p_2 = valor de sensibilidad del grupo 2 (0.95)

$q_2 = 1 - p_2$

IC = amplitud del intervalo de confianza aceptado: 0.08 (0.91-0.99).

n = 132 con síndrome metabólico y 264 sin síndrome metabólico (396 en total).

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las variables demográficas y χ^2 para buscar asociación entre variables, así como los parámetros de validez (sensibilidad y especificidad), reproducibilidad (cociente de probabilidades o razón de verosimilitud positivo y negativo) y seguridad (valor predictivo positivo y negativo) y correlación de Pearson, con el paquete estadístico BMI® SPSS® Statistics versión 21.

Esta investigación no representó ningún riesgo para los sujetos participantes de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinski de la Asociación Médica Mundial y de la Ley General de Salud.[28,29] Se respetó en todo momento la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron en la Clínica de Diagnóstico del Hospital Ángeles del Carmen 690 pacientes, de los que 415 (60.2%) cumplieron los criterios de inclusión. Ninguno cumplió criterios de exclusión, pero se eliminaron dos pacientes por tener datos incompletos al momento del análisis, por lo que la muestra final estuvo constituida por 413 pacientes, de ellos, 322 (78%) eran hombres y 91 (22%) mujeres. El promedio de edad fue de 45 ± 9.44 años, en hombres fue de 46 ± 9 años (IC95%: 45-47, intervalo: 26-82) y en mujeres de 43 ± 10 años (IC95%: 41-45, intervalo: 20-81). El 90.3% (373) de los participantes no reportaron comorbilidades conocidas, mientras que 8 (1.9%) padecían diabetes, 16 (3.8%) hiperten-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

sión arterial sistémica, 9 (2.1%) algún tipo de dislipidemia y 5 (1.2%) tenían hipotiroidismo. Un paciente tenía diagnóstico de epilepsia y otro más de asma (0.24%).

El **Cuadro 3** muestra los datos estadísticos básicos de las variables principales de estudio, donde se observa que el promedio de la circunferencia abdominal fue de 97.9 ± 12.2 cm (IC95%: 96.8-99.2, intervalo: 71-136), de la presión arterial sistólica de 114.3 ± 13 mmHg (IC95%: 113-116, intervalo: 90-190), de la presión arterial diastólica de 74.9 ± 9 mmHg (IC95%: 74-76, intervalo: 40-110), de la glucosa en ayuno de 95.5 ± 16 mg/dL (IC95%: 94-97, intervalo: 64-195), de triglicéridos de 152 ± 90 mg/dL (IC95%: 143-161, intervalo: 14-954), de HDL de 44.3 ± 10 mg/dL (IC95%: 43-45, intervalo: 23-76) e índice cintura/altura de 0.56 ± 0.06 (IC95%: 0.56-0.57, intervalo: 0.43-0.80).

Al hacer discriminación en cuanto a sexo, se observó una media de circunferencia abdominal en hombres de 101.4 ± 10.6 cm (IC95%: 100.2-102.5), comparado con 85.9 ± 9.7 cm en mujeres (IC95%: 83.9-87.9, p < 0.001). Asimismo, los valores para presión arterial sistólica fueron de 116 ± 13 (IC95%: 115-118) *vs* 108 ± 9 mmHg (IC95%: 106-109; p< 0.001), presión arterial diastólica de 76 ± 9 (IC95%: 75-77) *vs* 70 ± 8 mmHg (IC95%: 69-72; p < 0.001), glucemia de 97 ± 17 (IC95%: 96-99) *vs* 89 ± 9 mg/dL (IC95% de 87-91; p < 0.001), triglicéridos de 162 ± 82 (IC95%: 153-171) *vs* 117 ± 104 mg/dL (IC95%: 95-139; p < 0001), HDL de 42 ± 9 (IC95%: 41-43) *vs* 52 ± 11 mg/dL (IC95%: 49-54; p < 0001) e índice cintura-altura de 0.58 ± 0.06 (IC95%: 0.57-0.59) *vs* 0.53 ± 0.06 (IC95%: 0.52-0.54; p < 0.001).

La prevalencia del síndrome metabólico, tomando en cuenta los criterios actuales que incluyen la circunferencia abdominal, fue del 35.6%. Si se considera al índice cintura-altura criterio de obesidad abdominal, la prevalencia aumenta al 37%. Es decir, se diagnosticaron seis personas más con síndrome metabólico al utilizar índice cintura-altura (153 *vs* 147). **Cuadro 4**

Al discriminar por sexo, se observó un ligero aumento en la prevalencia en hombres al utilizar índice cintura-altura *vs* circunferencia abdominal (43.2 *vs* 41%, respectivamente), y

Cuadro 4. Síndrome metabólico con circunferencia abdominal *vs* índice cintura-altura

	Síndrome metabólico con circunferencia abdominal Frecuencia (%)	Síndrome metabólico con índice cintura-altura Frecuencia (%)
Presente	147 (35.6)	153 (37)
Ausente	266 (64.4)	260 (63)
Total	413 (100)	413 (100)

Cuadro 3. Datos estadísticos básicos de variables principales

		Circunferencia abdominal	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica	Glucemia en ayuno	Triglicéridos	cHDL	Índice cintura-altura
Media		97.971	114.36	74.93	95.59	152.06	44.39	.5682
Mediana		98.000	110.00	70.00	93.00	133.00	43.00	.5600
Desviación estándar		12.2004	12.689	9.427	15.850	89.501	9.937	.06463
Percentiles	25	89.500	110.00	70.00	87.00	94.00	37.00	.5200
	50	98.000	110.00	70.00	93.00	133.00	43.00	.5600
	75	105.000	120.00	80.00	100.00	186.50	50.00	.6100

menor prevalencia en mujeres (15.4 *vs* 16.5%, respectivamente). **Cuadro 5**

El **Cuadro 6** muestra la tabla de contingencia para síndrome metabólico en relación circunferencia abdominal e índice cintura/altura elevado. Al comparar los indicadores de validez, confiabilidad y predictibilidad de la circunferencia abdominal con el índice cintura-altura como criterio diagnóstico individual de síndrome metabólico (**Cuadro 7**), se observa la superioridad del índice cintura-altura en sensibilidad (100 *vs* 97.9%), valor predictivo positivo (42.3 *vs* 41.6%), valor predictivo negativo (100 *vs* 95.5%), razón de verosimilitud positiva (5.37 *vs* 4.25) y razón de verosimilitud negativa (0.0 *vs* 0.09). **Cuadro 8**

El área bajo la curva para circunferencia abdominal elevada e índice cintura-altura elevado fue de 0.734 (IC95%: 0.685-0.782, $p < 0.0001$) y 0.736 (IC95%: 0.687-0.784, $p < 0.0001$), respectivamente. **Figura 1 y Cuadro 9**

Cuadro 7. Fórmulas de cálculo

Sensibilidad
[a/(a+c)] x 100
Especificidad
[d/(b+d)] x 100
Valor predictivo positivo (VPP)
[a/(a+b)] x 100
Valor predictivo negativo (VPN)
[d/(c+d)] x 100
Razón de verosimilitud positiva (RVP)
[sensibilidad/(1 - especificidad)]
Razón de verosimilitud negativa (RVN)
[(1 – sensibilidad)/especificidad]

Los coeficientes de correlación de Pearson se muestran en el **Cuadro 10**. Se observa una correlación positiva entre circunferencia abdominal e índice cintura-altura elevado de 0.917, con $p < 0.0001$, que incrementa su valor a 0.935 al ajustarse por sexo, edad y comorbilidades. **Cuadro 11**

Cuadro 5. Síndrome metabólico por sexo con circunferencia abdominal *vs* índice cintura-altura

		Con circunferencia abdominal			Con índice cintura-altura		
		Presente n (%)	Ausente n (%)	Total	Presente n (%)	Ausente n (%)	Total
Sexo	Femenino	15 (16.5)	76 (83.5)	91	14 (15.4)	77 (84.6)	91
	Masculino	132 (41)	190 (59)	322	139 (43.2)	183 (56.8)	322
	Total	147 (35.6)	266 (64.4)	413	153 (37)	260 (63)	413

Cuadro 6. Tablas de contingencia para síndrome metabólico con circunferencia abdominal *vs* índice cintura-altura

		Presente	Ausente	Total
Circunferencia abdominal elevada	Presente	144 (98%)	202 (75.9%)	346 (83.8%)
	Ausente	3 (2%)	64 (24.1%)	67 (16.2%)
	Total	147	266	413
Índice cintura/altura elevado	Presente	153 (100%)	209 (80.4%)	362 (87.7%)
	Ausente	0	51 (19.6%)	51 (12.3%)
	Total	153	260	413

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

Cuadro 8. Concentrado de indicadores para síndrome metabólico

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
Circunferencia abdominal elevada	97.96%	24.06%	41.62%	95.52%	4.25	0.09
Índice cintura/altura elevado	100%	19.6%	42.3%	100%	5.37	0.0

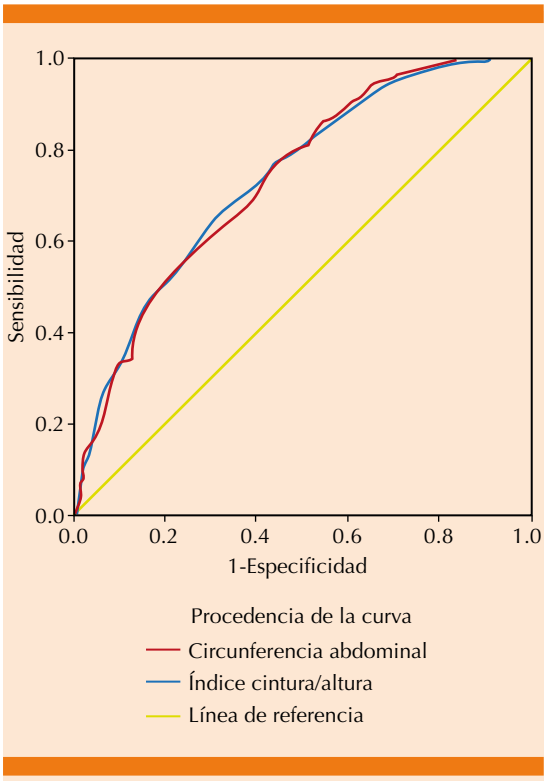

Figura 1. Curvas ROC para circunferencia abdominal e índice cintura-altura.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue documentar la utilidad del índice cintura/altura en lugar de la circunferencia abdominal como criterio de obesidad abdominal en el diagnóstico de síndrome metabólico, ya que en la revisión de la bibliografía realizada no se encontró evidencia al respecto.

El periodo de estudio abarcó casi un año, realizado en una población de nivel sociocultural y económico medio-alto del occidente de la República Mexicana.

Una limitante importante del estudio fue la menor representatividad del sexo femenino, lo que se explica por el tipo de población estudiada, en donde la mayoría de los usuarios de servicios de revisiones médicas periódicas preventivas corresponde a ejecutivos y directivos empresariales. Este círculo laboral aún se encuentra dominado por el sexo masculino, lo que se vio reflejado en nuestras estadísticas.

Cuadro 9. Área bajo la curva de circunferencia abdominal e índice cintura/altura para diagnóstico de síndrome metabólico

Variables resultado de contraste	Área	Error típ.[a]	Sig. asintótica[b]	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Circunferencia abdominal	.734	.025	.000	.685	.782
Índice cintura/altura	.736	.025	.000	.687	.784

[a] Bajo el supuesto no paramétrico.
[b] Hipótesis nula: área verdadera = 0.5.

Cuadro 10. Correlaciones de Pearson entre circunferencia abdominal, el resto de los componentes de síndrome metabólico e índice cintura/altura

		Circunferencia abdominal
Índice cintura/altura	Correlación de Pearson	.917
	Sig. (bilateral)	.000
Edad	Correlación de Pearson	.136
	Sig. (bilateral)	.006
Presión arterial sistólica	Correlación de Pearson	.381
	Sig. (bilateral)	.000
Presión arterial diastólica	Correlación de Pearson	.358
	Sig. (bilateral)	.000
Glucemia en ayuno	Correlación de Pearson	.320
	Sig. (bilateral)	.000
Triglicéridos	Correlación de Pearson	.202
	Sig. (bilateral)	.000
cHDL	Correlación de Pearson	-.402
	Sig. (bilateral)	.000

Cuadro 11. Correlación de Pearson circunferencia abdominal-índice cintura-altura ajustada

Variables de control			Circunferencia abdominal
Sexo, edad y comorbilidades	Índice cintura/altura	Correlación	.935
		Significación (bilateral)	.000
		gl	408

El promedio de edad fue de 45 años, con intervalo amplio de 20 a 82 años, siendo muy homogéneos dichos valores al comparar hombres con mujeres. Esto es de gran importancia al generalizar los resultados obtenidos, ya que una limitante principal de los estudios clínicos es la tropicalización de resultados de un grupo de población a otro cuando solo se realiza el estudio en un grupo específico de edad.

La prevalencia de síndrome metabólico utilizando la definición oficial actual fue del 35.6%; sin embargo, se encontró gran diferencia de acuerdo con el sexo, siendo tan solo del 16.5% en mujeres, mientras que se encontró en el 41% de los hombres. Esta relación se mantiene al sustituir la circunferencia abdominal por índice cintura-altura en la definición (prevalencia general del 37%, en mujeres fue del 15.4% y en hombres del 43.2%). El ligero aumento en la prevalencia de síndrome metabólico en hombres al utilizar índice cintura-altura *vs* circunferencia abdominal (43.2 *vs* 41%), así como su contraparte de ligera disminución en mujeres (15.4 *vs* 16.5%), podrían estar en relación con el hecho de que la gran mayoría de la población estudiada eran hombres (78%), y fue muy poco representativa la cantidad de mujeres en el estudio (n = 91). Otro factor a considerar es que la población estudiada corresponde a nivel socioeconómico medio-alto de edad media, en donde es más frecuente que las mujeres tengan un estilo de vida más saludable, con mayor apego a una dieta balanceada y actividad física regular. Esto puede explicar que, de manera global, sin importar qué parámetro se considere para el criterio de obesidad abdominal, la prevalencia de síndrome metabólico es significativamente menor en mujeres que en hombres.

Llama la atención que, a pesar de tratarse de una población joven y aparentemente sana en su gran mayoría, la prevalencia es más alta que la reportada en estudios previos a nivel nacional, como la reportada por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología[30] del 24.5%; por Aguilar-Salinas y su grupo[31] del 26.6% y por Quiroga-Juárez y colaboradores[32] del 27%. Es similar a la reportada por Martínez y su grupo[33] del 37.6%, y es menor que la que encontraron Suárez y Gutiérrez[34] del 40%, Córdova y su

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

grupo[35] del 42.3% y por Echavarría-Pinto y colaboradores[36] del 45.2%.

Al analizar la distribución de los criterios individuales para síndrome metabólico, el más prevalente fue la obesidad abdominal, tanto por circunferencia abdominal (83.8%) como por índice cintura-altura (87.9%), seguida de hipoalfalipoproteinemia (42.6%), hipertrigliceridemia (41.2%), glucemia en ayuno alterada (26.4%) y finalmente presión arterial elevada (19.1%). Estos resultados son congruentes con los reportados a nivel nacional por las Encuestas Nacionales de Salud y Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición, donde la obesidad abdominal es el componente más prevalente, con porcentaje cada vez mayor hasta superar el 80%, seguido de hipoalfalipoproteinemia y, en proporción variable, de hipertrigliceridemia y el resto de los componentes.[37-41]

Al probar la sustitución de la circunferencia abdominal por el índice cintura-altura como parte de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico se obtuvieron resultados favorables. La estadística inicial utilizada para la prueba de hipótesis fue la correlación entre ambas variables, que se obtuvo de muy alta significación estadística, al demostrar una correlación de $r = 0.917$ ($p < 0.0001$) y aumentó aún más ($r = 0.935$) al ajustarla para sexo, edad y comorbilidades. Si se analizan las curvas ROC, el área bajo la curva para ambas fue muy similar, siendo de 0.734 (IC95%: 0.685-0.782, $p < 0.0001$) para circunferencia abdominal y de 0.736 (IC95%: 0.687-0.784, $p < 0.0001$) para índice cintura-altura.

La superioridad del índice cintura-altura comparado con circunferencia abdominal quedó también demostrada en prácticamente todos los criterios de prueba diagnóstica para validez, reproducibilidad y seguridad, alcanzando el 100% en sensibilidad y valor predictivo negativo.

Por tanto, no solo se demuestra alta correlación entre circunferencia abdominal e índice cintura-altura, sino que, además, este último obtuvo mejor sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para diagnóstico de síndrome metabólico, lo que podría justificar su sustitución como criterio de obesidad abdominal para diagnóstico de dicho síndrome.

Este estudio representa una evidencia única en su tipo, ya que no hay antecedente reportado al respecto. Sin embargo, por tratarse de un estudio a pequeña escala, unicéntrico y en un solo tipo de población, la reproducción de este diseño metodológico a gran escala y en múltiples centros, abarcando todos los estratos socioculturales, validaría en mayor medida los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

El índice cintura-altura tiene alto grado de correlación con la circunferencia abdominal y mejor sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el diagnóstico de síndrome metabólico, por lo que podría sustituirse como marcador de obesidad abdominal en el diagnóstico de síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Diabetes 1988; 37: 1595-607. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001005.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-9. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
3. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002; 25: 1790-4. doi: 10.2337/diacare.25.10.1790.
4. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes Care 2003; 52: 1210-4. doi: 10.2337/diabetes.52.5.1210.

5. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, et al. The metabolic syndrome and 11 year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) Study. Diabetes Care 2005; 28: 385-90. doi: 10.2337/diacare.28.2.385.
6. Lorenzo C, Hunt KJ, Williams K, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence. Diabetes Care 2006; 29: 625-30. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1755.
7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf;jsessionid=A44498158297612B7181DFE12BE38E20?sequence=1 (última visita 10/08/2020).
8. Balkau B, Charles MA, the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. Diabet Med 1999; 16: 442-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Institute of Health, 2001. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atp3xsum.pdf (última visita 10/08/2020).
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines: NCEP report. Circulation 2004; 110: 227-39. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
12. Einhorn D, Reaven G, Cobin R, Ford E, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9: 237-52.
13. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, April 2005. Disponible en: https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html (última visita 10/08/2020).
14. Grundy SM, Brewer HBJ, Cleeman JI, Smith SC, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24 (2): e13-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6.
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, 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: 1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
16. Nilsson G, Hedberg P, Jonason T, Lönnberg I, et al. Waist circumference alone predicts insulin resistance as good as the metabolic syndrome in elderly women. EJIM 2008; 19: 520-6. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.01.018.
17. Patel PV, Gilski D, Morrison J. Using waist circumference to screen for metabolic syndrome in an inpatient population. Crit Pathw Cardiol 2010; 9: 152-5. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181f005a5.
18. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. BMJ 1985; 290: 1692-4. doi: 10.1136/bmj.290.6483.1692.
19. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, Ellsinger BT, et al. Fat distribution in European women: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. Int J Epidemiol 1990; 19: 303-8. oi: 10.1093/ije/19.2.303.
20. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta Med Scand 1988; 723: 121-34. doi: 10.1111/j.0954-6820.1987.tb05935.x.
21. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. BMJ 1995; 311: 1401-5. doi: 10.1136/bmj.311.7017.1401.
22. Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. BMJ 1996; 312: 377. doi: 10.1136/bmj.312.7027.377.
23. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intraabdominal fat. BMJ 1996; 313: 559-60. doi: 10.1136/bmj.313.7056.559d.
24. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. Int J Food Sci Nutr 2005; 56: 303-7. doi: 10.1080/09637480500195066.
25. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist to height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutr Res Rev 2010; 23: 247-69. doi: 10.1017/S0954422410000144.
26. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2012; 13: 275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
27. Velasco-Rodríguez V, Martínez-Ordaz V, Roiz-Hernández J, Huazano-García F, et al. Muestreo y tamaño de muestra. 1ª ed. Torreon, Coahuila, México: Víctor Manuel Velasco Rodríguez, 2002;89-90.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4828

28. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.asp (última visita: 10/08/2020).
29. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Secretaría de Salud. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html. (última visita: 10/08/2020).
30. Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas AC, Gómez-Pérez FJ, Reza-Albarán A, et al. El síndrome metabólico: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico; características del síndrome metabólico en México. Rev Endocrinol Nutr 2004; 12: 109-22.
31. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, et al. High prevalence of metabolic syndrome in México. Arch Med Res 2004; 35: 76-81. doi: 10.1016/j.arcmed.2003.06.006.
32. Quiroga-Juárez GL, Cantú-Martínez PC. La prevalencia del síndrome metabólico en personal de altos mandos de un grupo de empresas regiomontanas. RESPYN 2007; 8.
33. Martínez LE, Flores BA, Alonso CM. Prevalencia del síndrome metabólico en población militar que acude a valoración médica anual. Rev Sanid Milit Mex 2007; 61: 361-6.
34. Suárez O, Gutiérrez B. Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de población mexicana. Med Int Mex 2006; 22: 183-8.
35. Córdoba JA, Barquera S, Campos I, et al. Análisis de conglomerados de factores de riesgo para enfermedades crónicas en adultos mexicanos. Draft 2007.
36. Echavarría-Pinto M, Hernández-Lomelí A, Alcocer-Gamba MA, Morales-Flores H, et al. Síndrome metabólico en adultos de 20 a 40 años en una comunidad rural mexicana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44: 329-35.
37. Velásquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernandez G, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2003; 73: 62-77.
38. Instituto Nacional de Salud Pública. Diabetes mellitus. Tomo 2. La salud de los adultos. Encuesta Nacional de Salud (ENSA, 2000). México: Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud; 2001.
39. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
40. Wacher-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. Gac Med Mex 2009; 145 (5): 384-391.
41. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud Pública Mex 2013; 55 (Suppl2): S151-S160.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

QUE LA INFLUENZA NO SE VIRALICE

Seltaferon®

OSeltamivir

PARA TODA LA FAMILIA

ANTIVIRAL SELECTIVO PARA INFLUENZA

www.tengoinfluenza.com

Referencias: 1. Seltaferon (fosfato de oseltamivir). Suspensión. Información para prescribir. Liomont. **2.** Seltaferon (fosfato de oseltamivir). Cápsulas. Información Para Prescribir. Liomont.

Aviso de Publicidad No.: 193300202C7330 Seltaferon® cápsulas Reg. Núm.: 179M2016 SSA IV Seltaferon® suspensión Reg. Núm.: 320M2018 SSA IV

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

LIOMONT

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 248-257.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4846

Epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México

Epidemiology of chronic kidney disease in Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México.

Nasser Abdel Polanco-Flores

Resumen

OBJETIVO: Conocer la prevalencia y epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona sur de Hidalgo, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal de la función renal de pacientes pertenecientes a la zona sur de Hidalgo, México, efectuado de enero a diciembre de 2019.

RESULTADOS: De 704 pacientes participantes, se seleccionaron 220 que padecían enfermedad renal crónica (prevalencia del 31%), de los que se eliminaron 20 por no completar satisfactoriamente la segunda valoración, por lo que la población de estudio fue de 200 pacientes. El valor promedio de creatinina sérica fue de 4.0 ± 4.7 mg/dL, con una tasa de filtrado glomerular por MDRD de 39 ± 29.4 mL/min/m^2, albuminuria de 1291 ± 346 mg/24 horas. Según KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) los pacientes se clasificaron en estadios 1 (6%), 2 (15.5%), 3 (33.5%), 4 (21.5%) y 5 (23.5%). Se encontró diabetes mellitus en el 54% de los pacientes e hipertensión sistémica en el 66.5%; destacó un 25% de pacientes sin causa tradicional y hallazgos compatibles con nefritis tubulointersticial crónica.

CONCLUSIONES: Existe un alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica de causa no identificada y sin factores de riesgo patogénicos convencionales conocidos, pero con hallazgos compatibles con nefropatía túbulo-intersticial crónica, lo que hace sospechar una probable causa ambiental en la zona por contaminación.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; contaminación ambiental; nefritis intersticial.

Abstract

OBJECTIVE: To know the prevalence and epidemiology of chronic kidney disease in the southern area of Hidalgo, Mexico.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, cross-sectional study of renal function was carried out in patients belonging to the southern area of Hidalgo, Mexico, from January to December 2019.

RESULTS: Out of 704 participants, 220 with chronic kidney disease were selected (a prevalence of chronic kidney disease of 31% was determined), from which 20 were eliminated because they didn't complete satisfactorily the second assessment; so, the study population was of 200 patients. The average serum creatinine value was 4.0 ± 4.7 mg/dL, with a glomerular filtration rate by MDRD of 39 ± 29.4 mL/min/m^2, an albuminuria of 1291 ± 346 mg/24 hours. Patients were classified according to KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) in stages 1 (6%), 2 (15.5%), 3 (33.5%), 4 (21.5%) and 5 (23.5%). Diabetes mellitus was found in 54%, systemic hypertension in 66.5%; 25% of patients without traditional cause and findings compatible with chronic tubulointerstitial nephritis stood out.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México. Consultorio Especializado en Enfermedades Renales (CEER), Clínica Cervantes, Tula de Allende, Hidalgo, México.

Recibido: 15 de mayo 2020

Aceptado: 2 de mayo 2021

Correspondencia
Nasser Abdel Polanco Flores
nasser_abdel2000@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Polanco-Flores NA. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona Tula de Allende-Tepeji del Río, Hidalgo, México. Med Int Méx 2022; 38 (2): 248-257.

CONCLUSIONS: There is a high percentage of patients with chronic kidney disease of unidentified cause and without known pathogenic risk factors, but with findings compatible with chronic tubulointerstitial nephropathy, which leads us to suspect a probable environmental etiology in the area due to contamination.

KEYWORDS: Renal insufficiency, Chronic; Kidney disease; Environmental pollution; Interstitial nephritis.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica, actualmente catalogada como una epidemia no controlada en algunos países, incluido México, tiene causas bien definidas en la bibliografía; el tratamiento óptimo de las enfermedades crónico-degenerativas prevalentes en la población (diabetes mellitus e hipertensión) permite prevenirla. Sin embargo, existen áreas geográficas en el mundo donde es evidente la alta incidencia y prevalencia de población con enfermedad renal crónica que no son inclusivas en las categorías conocidas, existiendo una amplia variedad de factores ambientales que se han asociado con la aparición de enfermedad renal crónica, varios de estos factores se han implicado como causa potencial, constituyendo los llamados "puntos calientes de enfermedad renal crónica".[1]

En México, en el estado de Hidalgo, específicamente en la zona sur, en la última década ha ocurrido un incremento progresivo en el número de casos de pacientes con nefropatías, lo que llevó a presentar un exhorto del senado a la Secretaría de Salud en septiembre de 2018, sin resultados satisfactorios; existen algunos reportajes periodísticos relacionados con la problemática, pero no existe ningún estudio con fundamento científico que aborde la situación, de ahí surgió la necesidad de estudiar la epidemiología de la enfermedad renal crónica en la zona, que es una región caracterizada por altos índices de contaminación ambiental, esto como punto inicial para futuros trabajos de investigación relacionados. Es importante mencionar el corredor industrial que existe en la zona con la forma de cinturón que rodea a los municipios, con empresas dedicadas a la producción de electricidad, plásticos, textiles, refinería de petróleo, cementeras, etc., a las que se les atribuye la contaminación regional.

No existen estudios publicados de las enfermedades en la zona, pero en la práctica médica diaria son comunes las enfermedades neoplásicas y renales. De esta forma, el principal objetivo de este artículo fue conocer la epidemiología de los pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica en los municipios que geográficamente son cercanos y constituyen la zona Tula-Tepeji del Río en Hidalgo, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en el que se evaluaron los pacientes que acudieron por primera vez al Consultorio Especializado en Enfermedades Renales (CEER) en la Clínica Cervantes en Tula de Allende, Hidalgo, como parte de un programa de detección temprana de enfermedad renal crónica, de enero

a diciembre de 2019; en una primera visita, se realizó el historial clínico con insistencia en los factores de riesgo de enfermedad renal crónica, así como la exploración física y antropometría. A todos se les indicó realización de estudios generales y pruebas de función renal (albuminuria de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, examen general de orina); en una segunda visita, se revisaron los resultados y los pacientes se clasificaron según el nivel de enfermedad renal crónica; se seleccionaron los pacientes a los que se les realizaría ultrasonido renal y se inició tratamiento nefroprotector según cada caso. Se excluyeron los pacientes que no pertenecían a la zona geográfica o que no habían vivido por más de 10 años consecutivos en la región, los que tenían sustitución de la función renal, los que tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica o cualquier otra nefropatía antes de vivir en la zona.

Todos los pacientes seleccionados provenían de la conocida zona Tula-Tepeji, que es una región de la zona sur del estado de Hidalgo y, por motivos logísticos y geográficos de este estudio, se incluyó a los municipios de Chapantongo, Tepetitlán, Tezontepec de Aldama, la zona metropolitana de Tula (Atitalaquia, Atotonilco de Tula, Tlahuelilpan, Tlaxcoapan y Tula de Allende) y Tepeji del Río. **Figura 1**

Datos de laboratorio y medición de la función renal

La toma de muestra de orina aislada y muestras sanguíneas de laboratorio se realizaron tras un ayuno de 12 horas en un laboratorio local utilizando procedimientos que cumplen con los estándares de calidad exigidos (ISO9001-2015); la recolección urinaria para cuantificar creatinina y albuminuria se realizó 24 horas previas a la toma de la muestra sanguínea. El ultrasonido renal se programó únicamente en los pacientes con hallazgos anormales en su tasa de filtrado glomerular, albuminuria o ambos, de acuerdo con una cita, realizado por un médico radiólogo que usó un equipo General Electric modelo 2016. Se definió a un paciente con enfermedad renal crónica de acuerdo con la clasificación KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), utilizando el filtrado glomerular estimado calculado según la ecuación de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Así, se establecieron cinco categorías: estadio 1: ≥ 90 mL/min/m^2 con albuminuria anormal, sedimento activo o ambos; estadio 2: 60 a 89 mL/min/m^2 con factores de riesgo y albuminuria anormal; estadio 3: 30 a 59 mL/min/m^2; estadio 4: 15 a 29 mL/min/m^2; estadio 5: < 15 mL/min/m^2. La albuminuria se catalogó según su resultado de recolección en 24 horas y sus diferentes estadios en A1: normal (< 30 mg/24 h), A2: moderadamente incrementada o microalbuminuria (30-300 mg/24 h) y A3: severamente incrementada o macroalbuminuria (> 300 mg/24 h).

Definición operacional de las variables

Se definieron las variables siguientes:

- *Enfermedad renal crónica:* todo paciente con reducción en la tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/m^2 por un periodo de 12 semanas, se incluyeron en esta categoría los pacientes con tasa de filtrado glomerular de 60 a 90 mL/min/m^2 con alteraciones urinarias, como sedimento activo y albuminuria anormal (> 30 mg/24 horas) asociado o no con factores de riesgo conocidos, como hipertensión sistémica o diabetes mellitus 2.
- *Diabetes mellitus 2:* paciente con glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL o hemoglobina glicosilada ≥ 6.5% o que estuviera recibiendo fármacos antidiabéticos orales o se aplicara insulina.
- Hipertensión arterial sistémica: pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4846

Figura 1. Distribución geográfica de la zona Tula-Tepeji.
017: Chapantongo; 064: Tepetitlán; 067: Tezontepec; 070: Tlahuelilpan; 074: Tlaxcoapan; 010: Atitalaquia; 013: Atotonilco de Tula; 063: Tepeji del Río; 076: Tula de Allende.

farmacológico o presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg.

- *Sobrepeso y obesidad:* definido por un IMC ≥ 27 kg/m^2 y categorizado según su valor obtenido con la talla y peso.
- *Dislipidemia:* definida al tener colesterol total y triglicéridos > 150 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL o estar tomando fármacos hipolipemiantes.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo basado en medidas de tendencia central y dispersión con su organización en tablas de distribución de frecuencias.

RESULTADOS

De los 704 pacientes participantes, se seleccionaron los que padecían enfermedad renal crónica, constituyéndose un total de 220 pacientes, de los que se eliminaron 20 por no completar satisfactoriamente la segunda valoración, por lo que la población de estudio fue de 200 pacientes.

De la población total, el 72.5% pertenecía a Tula de Allende y el 27.5% a Tepeji del Río; con edad promedio de 57 ± 19 años y relación hombre/mujer de 1.5:1 (**Cuadro 1**). Se encontró diabetes mellitus 2 en el 54%, hipertensión sistémica en el 66.5%, 74% de sobrepeso/obesidad, tabaquismo en el 35.5%, etilismo en el 48%, consumo crónico de herbolaria en el 22.5%, consumo

Cuadro 1. Datos generales de la población con enfermedad renal crónica en estudio (n = 200)

Variable	Población
Sexo, M/F	120/80
Edad, años	57 ± 19
Sobrepeso-obesidad, %	74
Diabetes mellitus 2, %	54
Tiempo de diabetes, años	9.4 ± 9.1
Hipertensión arterial sistémica, %	66.5
Tiempo de hipertensión, años	7.0 ± 4.5
Tabaquismo, %	35.5
Etilismo, %	48
Antecedente familiar de enfermedad renal crónica, %	39.5
Consumo de herbolaria, %	22.5
Consumo frecuente de AINEs, %	19
Antecedente de litiasis renal, %	7
Antecedente de preeclampsia, %	3.5
Creatinina sérica, mg/dL	4.0 ± 4.7
Nitrógeno ureico, mg/dL	49.7 ± 37.1
Tasa de filtrado glomerular, mL/min/m^2*	39 ± 29.4
Hemoglobina, g/dL	12.2 ± 2.9
Hemoglobina glucosilada, %	7.9 ± 2.2
Ácido úrico, mg/dL	7.5 ± 2.6
Colesterol total, mg/dL	184 ± 58.5
HDL, mg/dL	45 ± 15.9
LDL, mg/dL	112 ± 48
Triglicéridos, mg/dL	178 ± 110
Microalbuminuria 24 horas, mg	1291 ± 346
Longitud riñón derecho, cm	9.4 ± 2.2
Longitud riñón izquierdo, cm	9.6 ± 1.8

Valores expresados como valor absoluto, media ± desviación estándar o proporción según corresponda.
* MDRD (*modification of diet in renal disease*).

crónico de fármacos AINEs en el 19% y antecedente de litiasis renal en el 7%; el 39.5% de la población estudiada refirió tener al menos un familiar que había padecido enfermedad renal crónica. **Figura 2**

Entre los resultados obtenidos, destacó un 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica sin comorbilidades ni antecedentes de riesgo comúnmente descritos en la bibliografía, pero con marcada hiperecogenia renal en el 76%, hipertensión, proteinuria de bajo grado, dislipidemia e hiperuricemia más acentuada que en el resto de los pacientes.

El valor promedio de creatinina sérica fue de 4.0 ± 4.7 mg/dL, con tasa de filtrado glomerular por MDRD de 39 ± 29.4 mL/min/m^2, albuminuria de 1291 ± 346 mg/24 horas, siendo catalogados según KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) en estadios 1 (6%), 2 (15.5%), 3 (33.5%), 4 (21.5%) y 5 (23.5%). **Figura 3**

El 45% de los pacientes ya tenía al menos una valoración médica previa sin profundizar en un diagnóstico y consecuente referencia oportuna. Los principales motivos de consulta habían sido edema, fatiga y debilidad, alteraciones en estudios de laboratorio de función renal y orina espumosa. **Figura 4**

DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo en los últimos años, llegando, incluso, a adquirir la dimensión de una epidemia, sobre todo en los países donde no está definida una política preventiva enfocada en la detección temprana de la misma, lo que debería ser una prioridad sanitaria, considerando las repercusiones en la calidad de vida de la población y el alto costo económico que representa su tratamiento en fase avanzada, ocasionando la falta de asistencia médica a gran parte de la población por la pobre fortaleza económica en el sistema de salud para atenderlos. Ante esto, es importante señalar que, al conseguir el manejo óptimo de las principales enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes mellitus

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4846

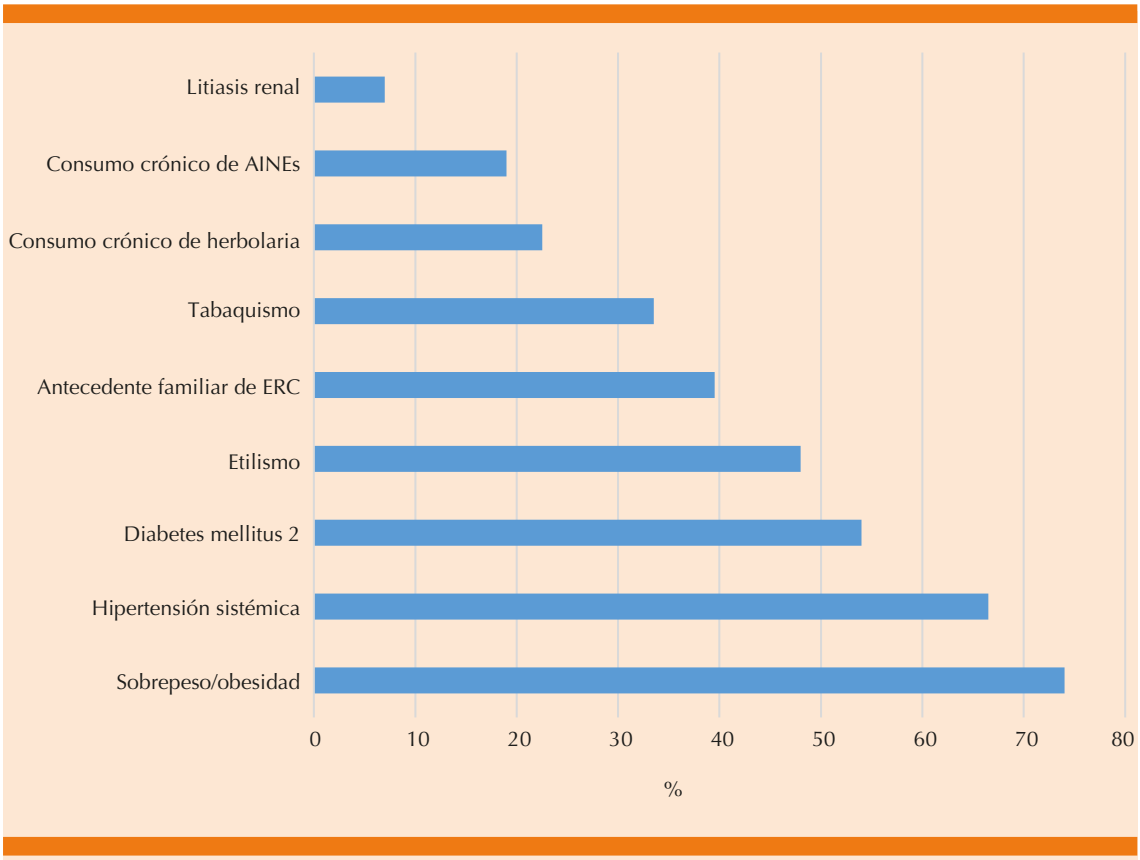

Figura 2. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica encontrados en la población (%).
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica.

e hipertensión arterial sistémica, se logra reducir la prevalencia de la enfermedad renal crónica y la progresión a etapas terminales.[2]

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica en una comunidad es difícil de establecer con exactitud, ya que la mayoría de los estudios que existen son con poblaciones en etapas avanzadas y se subestiman los pacientes con enfermedad temprana por ser asintomáticos. Sin embargo, varios estudios sugieren una prevalencia del 10 al 13%.[2,3,4] Nuestros datos permitieron establecer una prevalencia del 31% para la población de la zona estudiada, algo que resulta alta a lo descrito, asimismo, es oportuno mencionar que el 39% de las personas refirieron tener un familiar con enfermedad renal crónica, eso nos proporciona una idea del alto grado de nefropatía en la zona.

El cribado general en la población buscando enfermedad renal crónica es poco rentable, ya que existen múltiples causas de deterioro de la función renal, mismos que constituyen factores de riesgo variables en diferentes poblaciones en todo el mundo, es así que se sugiere siempre un tamizaje selectivo de acuerdo con la epidemiología de la región, basado en esto, las guías internacionales sugieren invariablemente a las poblaciones con diabetes mellitus 2 e hipertensión sistémica como objetivo para la detección temprana. Curiosamente, ninguna

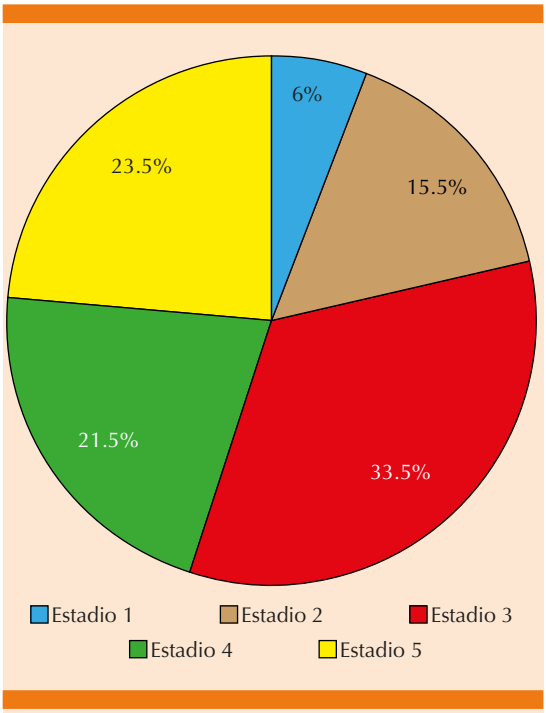

Figura 3. Estadios de la enfermedad renal crónica (%), según KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*).

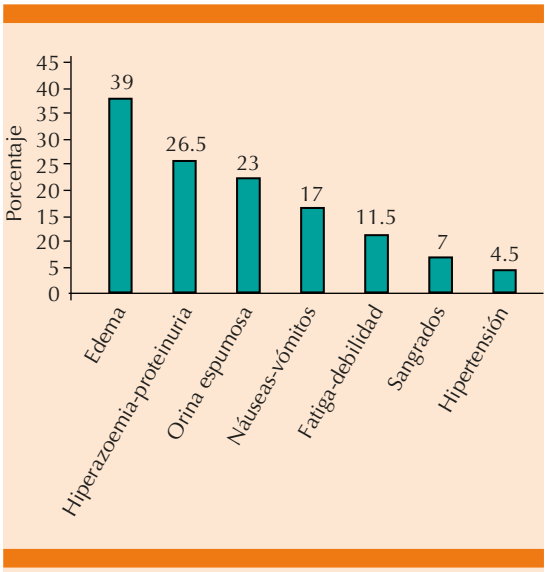

Figura 4. Motivos de consulta previa en la población (%).

guía considera a la contaminación ambiental de una región factor de riesgo en una población para ser objetivo de tamizaje.[2,4] En nuestro caso, el cribado fue general en una población selectiva, ya que se pretendía indagar todas las causas posibles de enfermedad renal crónica en la zona, se investigaron antecedentes patológicos personales y familiares, se evaluó el estado clínico y se emitió un diagnóstico de su estado renal.

Los factores de riesgo de enfermedad renal crónica tradicionalmente se dividen en factores iniciadores y de progresión. En los primeros se incluyen: hipertensión sistémica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia, tabaquismo, nivel socioeconómico bajo, exposición a nefrotoxinas, como la administración crónica de analgésicos AINEs, consumo de herbolaria tradicional y exposición a metales pesados, como el plomo. En los factores de progresión, existen los no modificables (edad avanzada, sexo masculino, raza/etnicidad, predisposición genética) y los modificables (mal control glucémico y cifras de presión sanguínea, proteinuria, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, bajo nivel socioeconómico, exposición a nefrotoxinas y lesión renal aguda).[4-7]

En nuestro estudio se identificó a la diabetes mellitus 2 e hipertensión sistémica como probables factores iniciadores predominantes, con ligera variación no significativa a lo descrito en la bibliografía. Se detectó el consumo crónico de productos herbolarios en la región (22.5%), en forma de infusión con ingesta frecuente, algo que se ha identificado en estudios como factor de riesgo de enfermedad renal crónica independiente que ocasiona diversos síndromes renales, como hipertensión sistémica, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda/cró-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4846

nica, síndrome de Fanconi, necrosis papilar, fibrosis intersticial crónica, retención urinaria, litiasis renal e, incluso, carcinoma de las vías urinarias.[8,9,10]

Existen otros factores iniciadores que son invisibles y no cuantificables de rutina en la población, como la exposición crónica a contaminantes ambientales con metales pesados derivados de los procesos industriales en la zona, mismos que podrían actuar como factores de progresión en otras nefropatías, como la diabética e hipertensiva, algo que solamente podría determinarse con la medición de la velocidad de deterioro de la función renal en los pacientes diagnosticados comparándolos con los pacientes de otra región, permaneciendo ambos grupos en rango óptimo de control glucémico y de cifras de presión sanguínea.[10,11]

Se sabe que la exposición crónica a contaminantes ambientales, como el plomo a bajo nivel, genera enfermedad renal crónica e hipertensión en la población general, cuya patogenia es por daño túbulo-intersticial, pérdida de capilares peritubulares y vasculopatía arteriolar intrarrenal, algo que se ha reproducido experimentalmente en modelos animales.[11-14] En este estudio se encontró un 25% de los pacientes sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, sin tabaquismo ni obesidad, sin consumo de herbolaria, sin litiasis ni administración crónica de analgésicos AINEs, cuyos hallazgos clínicos estuvieron marcados por hipertensión leve, hiperuricemia, dislipidemia, proteinuria de bajo grado y riñones pequeños en el ultrasonido, lo que permite determinar una nefritis túbulo-intersticial crónica como causa de enfermedad renal crónica en este grupo; sin embargo, es algo que no puede comprobarse por la imposibilidad de realizar biopsia renal y no existir una prueba de laboratorio que fidedignamente lo confirme. La medición de concentraciones séricas de plomo en la población y la investigación de la enfermedad crónica por plomo no es algo que rutinariamente se realice por los médicos, por lo que muchos de estos pacientes terminan siendo erróneamente diagnosticados con nefropatía hipertensiva o de causa no determinada en las instituciones de salud. De igual forma, existe la enfermedad renal crónica asociada con otros metales pesados que suelen ser parte de los procesos industriales, como el cadmio, arsénico y mercurio, con cuadros clínicos renales similares.[15-18]

Como parte de este trabajo se revisaron los datos oficiales disponibles en la página del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC), donde se emitió un diagnóstico muy negativo de la calidad del aire en la zona sur de Hidalgo para 2016, que son los datos más recientes publicados, particularmente en la zona Tula-Tepeji del Río, donde no se cumple con los parámetros mínimos dictados por la Norma Oficial Mexicana y la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que las estaciones en Hidalgo con capacidad para medir partículas PM_{10} y $PM_{2.5}$ (partículas sólidas o líquidas de compuestos inórganicos/orgánicos, como silicatos, aluminatos, metales pesados, carbono, derivadas de actividades industriales productivas) arrojaron datos de concentraciones más altas en los promedios de 24 horas y anuales, que equivalían, incluso en algunas, a poco más de dos veces el límite normado correspondiente, particularmente en las estaciones de Atitalaquia, Atotonilco de Tula, Tula de Allende, Tepetitlán, Tlaxcoapan y Tepeji del Río. De igual forma, se incumplió la norma de ozono al rebasar los límites a una y 8 horas.[19]

CONCLUSIONES

Se encontró una prevalencia alta de enfermedad renal crónica en la región, con resultados obtenidos que no distan de los descritos en la bibliografía, como causa principal de en-

fermedad renal crónica a la diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica con ligera variación no significativa; sin embargo, existe un alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica de causa no identificada y sin factores de riesgo patogénicos convencionales conocidos, pero con hallazgos compatibles con nefropatía túbulo-intersticial crónica, lo que hace sospechar un probable origen ambiental en la zona por contaminación, en especial del aire o del agua, producida por los residuos procedentes de la actividad humana y de procesos industriales-biológicos, que actúan como factores desencadenantes y de progresión de enfermedad renal crónica.

Limitantes

Bajo tamaño de la muestra y la falta de recursos económicos para profundizar en el estudio de la población, incluida la medición en sangre de concentraciones de metales pesados y la biopsia renal para tener un panorama más amplio de las causas o factores asociados con el deterioro en la función renal de la población sin antecedentes en la región.

Agradecimiento

A los pacientes con enfermedad renal crónica por ser partícipes del estudio.

REFERENCIAS

1. Obrador G, Schultheiss U, Kretzler M, Langham R, Nangaku M, Pecoits-Filho R, et al. Genetic and environmental risk factors for chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2017; 7 (2): 88-106. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.004.
2. Aminu B, Bisher K, Mohsen E, Meguid E. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders, 2010; 75 (907-918).
3. Hsu R, Powe N. Recent trends in the prevalence of chronic kidney disease: Not the same old song. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017; 26 (3): 187-196. doi: 10.1097/MNH.0000000000000315.
4. Hsu C. Epidemiology of kidney disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 19: 728-739.
5. Taal MW. Risk factors and chronic kidney disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 21: 758-776.
6. Meguid E, Bello A. Chronic kidney disease: The global challenge. Lancet 2005; 365: 331-340. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17789-7.
7. Taal M, Brenner B. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. Kidney Int 2006; 70 (10): 1694-705. doi: 10.1038/sj.ki.5001794.
8. Isnard B, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem J. Herbs and the kidney. Am J Kidney Dis. 2004; 44 (1): 1-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.009.
9. Jha V, Rathi M. Natural medicines causing acute kidney injury. Semin Nephrol 2008; 28 (4): 416-28. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.04.010.
10. Agarwal A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: Diagnosis and management. In: Molony D, Craig J, eds. Evidence-Based Nephrology. Hoboken, NJ: Wiley; 2008: 311-322.
11. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, et al. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: Results from NHANES III. Kidney Int 2003; 63: 1044-1050. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00812.x.
12. Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: A four-year prospective longitudinal study. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1016-1022. doi: 10.1097/01.asn.0000118529.01681.4f.
13. Roncal C, Mu W, Reunqjui S, Kim KM, et al. Lead, at low levels, accelerates arteriolopathy and tubulointerstitial injury in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Phsyiol. 2007; 293: F1391-F1396. doi: 10.1152/ajprenal.00216.2007.
14. Ekong E, Jaar B, Weaver V. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. Kidney Int 2006; 70: 2074-2084. doi: 10.1038/sj.ki.5001809.
15. Nangaku M, Fujita T. Chronic interstitial nephritis. In: Floege J, Johnson R, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2010; 62: 748-760.
16. Robles-Osorio M, Sabath-Silva E, Sabath E. Arsenic-mediated nephrotoxicity. Ren Fail 2015; 37 (4): 542-7. doi: 10.3109/0886022X.2015.1013419.
17. Tsai T, Kuo C, Pan W, Chung Y, Chen C, Wu T, et al. The decline in kidney function with chromium exposure is exacerbated with co-exposure to lead and cadmium. Kidney Int 2017; 92 (3): 710-720. https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.013.
18. Chávez-Gómez N, Cabello-López A, Gopar-Nieto R, Aguilar-Madrid G, Marin-López K, Aceves-Valdez M, et al. Chronic

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4846

kidney disease in Mexico and its relation with heavy metals. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017; 55 (6): 725-734.

19. Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC). Informe Nacional de Calidad del Aire 2016, México. Coordinación General de Contaminación y Salud Ambiental, Dirección de Investigación sobre la Calidad del Aire y los Contaminantes Climáticos. Ciudad de México. Diciembre 2017. Consultado en fecha 15/05/2020 y descargado de la página: https://www.gob.mx/inecc/es/articulos/estado-de-la-calidad-del-aire-en-mexico?idiom=es

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Sensizone®

Loratadina / Betametasona

La fórmula sinérgica para el control de la alergia y la inflamación[1,2]

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
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

1. Teolinda 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): 49–53. Publicado en línea 2009 Abr 15.

2. Sniyman JR1, Potter PC, Groenewald M, Levin J, Claricort. Efecto de la terapia de combinación de betametasona-loratadina en exacerbaciones graves de la rinitis alérgica: un ensayo aleatorizado y controlado; Grupo de Estudio Claricort; 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

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 258-267.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4868

Escalas qSOFA, SOFA y SIRS para evaluación del riesgo de sepsis y admisión hospitalaria

qSOFA, SOFA and SIRS scales for assessment of sepsis risk and hospital admission.

Juan Carlos Soto-Balán,[1] Francisco Javier Campo-Mercado,[1] Dinno Alberto Fernández-Chica,[3] Jesús Iglesias-Acosta,[2] Soraya Salcedo-Mendoza,[4] Laura Mora-Moreo[5]

Resumen

OBJETIVO: Comparar las escalas qSOFA, SOFA y SIRS para evaluar el riesgo de sepsis y admisión hospitalaria en pacientes con sospecha de infección e identificar el riesgo de sepsis con las mismas escalas por grupos diagnósticos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio comparativo, transversal y retrolectivo de las escalas qSOFA y SIRS, entre 2016 y 2017 en una institución de cuarto nivel de complejidad en Colombia, para evaluar el riesgo de sepsis y admisión hospitalaria en pacientes con sospecha de infección. Se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas y frecuencia relativa para variables cualitativas.

RESULTADOS: Se estudiaron 366 pacientes con edad promedio de 58.33 ± 20.9 años, con límites de 18 y 101 años, moda de 77 y mediana de 60 años. Al aplicar la escala qSOFA, el 78.1% tuvo un puntaje de 0, el 17.5% de un punto y el 4.3% un puntaje mayor de 2. En cuanto a la escala SIRS, el 38% tuvo un puntaje de 0, el 36.3% contó con un punto y el 25% obtuvo un puntaje mayor de 2.

CONCLUSIONES: En el departamento de Urgencias la mayor cantidad de la población estudiada tenía riesgo bajo de sepsis según las escalas qSOFA y SIRS con adecuada correlación entre ambas. Con respecto al mayor riesgo de sepsis, según SIRS, hubo mayor porcentaje de la población en comparación con qSOFA.

PALABRAS CLAVE: Sepsis; disfunción orgánica; qSOFA; SIRS.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the qSOFA, SOFA and SIRS scales to assess the risk of sepsis and hospital admission in patients with suspected infection and to identify the risk of sepsis with the same scales by diagnostic groups.

MATERIALS AND METHODS: Comparative, cross-sectional, retrolective study of the qSOFA and SIRS scales, done from 2016 to 2017 in a fourth-level institution in Colombia, to assess the risk of sepsis and hospital admission in patients with suspected infection. Measures of central tendency (mean, median, mode) and measures of dispersion (standard deviation) were obtained for quantitative variables and relative frequency for qualitative variables.

RESULTS: We studied 366 patients with a mean age of 58.33 ± 20.9 years, with limits of 18 and 101 years, mode of 77 and median of 60 years. When applying the qSOFA scale, 78.1% had a score of 0, 17.5% a score of one point and 4.3% a score greater than 2. As for the SIRS scale, 38% had a score of 0, 36.3% had one point and 25% obtained a score greater than 2.

CONCLUSIONS: In the emergency department, most of the population studied was at low risk of sepsis according to qSOFA and SIRS, with adequate correlation between them. Regarding the higher risk of sepsis, according to SIRS, there was a higher percentage of the population compared to qSOFA.

KEYWORDS: Sepsis; Organ dysfunction; qSOFA; SIRS.

[1] Médico internista.
[2] Médico, asesor metodológico de investigación.
Universidad Libre Seccional, Barranquilla, Colombia.
[3] Médico infectólogo, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.
[4] Médico epidemiólogo, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.
[5] Médico de investigación, Clínica Centro, Barranquilla, Colombia.

Recibido: 26 de octubre 2020
Aceptado: 4 de mayo 2021

Correspondencia
Dinno Alberto Fernández Chica
drdinno_fer@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Soto-Balán JC, Campo-Mercado FJ, Fernández-Chica DA, Iglesias-Acosta J, Salcedo-Mendoza S, Mora-Moreo L. Escalas qSOFA, SOFA y SIRS para evaluación del riesgo de sepsis y admisión hospitalaria. Med Int Mex 2022; 38 (2): 258-267.

ANTECEDENTES

La sepsis es un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una respuesta no regulada del huésped a la infección, por eso de forma consecuente se genera una disfunción orgánica que pone en peligro la vida.[1] Es una respuesta deletérea del huésped ante una infección por cualquier tipo de microorganismo que implica una serie de procesos fisiopatológicos que se explican por la disfunción de los distintos tipos de células que se ven afectados en este proceso. Todas estas alteraciones no solo están representadas en el gran espectro de alteraciones orgánicas y funcionales en los sistemas, sino que pueden verse reflejadas en la gran morbilidad y mortalidad de los pacientes con sepsis.[2,3]

La sepsis es la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarios, es la afección más costosa tratada en los hospitales y responsable del 30 al 50% de todas las muertes hospitalarias; en los Estados Unidos superan los 24 mil millones de dólares anuales y continúan aumentando cada año, sobre todo conforme la población envejece.[4,5] En el Reino Unido se estimó que aproximadamente se registran 200,000 casos de sepsis al año.[6]

La incidencia para casos de sepsis fue de 73.6 por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos en el año 1979 y de 1.180 en 2007-2008 en una población principalmente indígena en Australia.[7] Esto, de forma evidente, contribuye a la demostración de un aumento en las tasas de incidencia cada vez mayores.

Los pacientes que superviven tienen un alto riesgo de sepsis recurrente, reingresos y deterioro cognitivo y funcional a largo plazo.[3]

Las definiciones que se utilizaban hasta hace poco surgieron durante dos consensos internacionales: el primero de 1991 en el que la clasificación de "sepsis" se basó en identificar la infección acompañada del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y luego efectuar la búsqueda de disfunción orgánica para considerar "sepsis grave" si ésta se acompañaba de hipotensión sin respuesta a la administración de fluidos o requería vasopresores (choque séptico). El segundo consenso fue el del 2001, a pesar de reconocer la necesidad de modificar los conceptos previos, los revalidaron.[8]

La European Society of Intensive Medicine y la Sociedad de Medicina y Cuidados Críticos, con base en los dos consensos previos y teniendo en cuenta la necesidad de la comunidad en general de una definición comprensible, así como de los profesionales de salud que facilite el enfoque y la identificación temprana de sepsis, convoca a un grupo de trabajo a partir del que surge el Tercer Consenso Internacional, basado en un panel de expertos para redefinir, clasificar y modificar los conceptos planteados. Ese consenso se dio a conocer en febrero de 2016.[9]

El grupo de trabajo buscó diferenciar la sepsis de la infección sin complicaciones y actualizar las definiciones de sepsis, tratando de ser coherentes con una mejor comprensión de la biopatología y partiendo de un modelo de predicción de mortalidad. Eliminaron los criterios SIRS de la definición y de la escala SOFA, que es un sistema simple de evaluación de disfunción orgánica múltiple que consiste en valorar seis parámetros (respiración, coagulación, sistema cardiovascular, hepático, sistema nervioso central y renal), cada uno con puntajes de 0 a 4 proporcionando una puntuación que va de 0 a 24 puntos. El predictor de mortalidad es cuando el resultado es igual o mayor a 2 puntos.[10,11] La mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida. Así, un resultado superior a 15 tiene una mortalidad de más del 90% y la insuficiencia en tres o más órganos (o sistemas)

deriva en una mortalidad superior al 80%.[12] El grupo de consenso creó una escala más sencilla, con capacidad predictiva similar a la escala completa. Esta nueva escala se denominó *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) y hace referencia al término SOFA rápido. Incluye la evaluación de tres parámetros clínicos y ninguno de laboratorio. A cada parámetro planteado se le asigna un punto para un puntaje máximo de 3 y mínimo de 0 puntos, considerando mayor riesgo de mortalidad por sepsis al puntaje mayor o igual a 2 y un riesgo intermedio un puntaje igual a 1.[1]

La escala qSOFA se creó a partir de más de un millón de pacientes en 12 hospitales en Pensilvania y se validó entre más de 800,000 historias médicas electrónicas en 177 hospitales, de los que solo uno se encuentra fuera de Estados Unidos, específicamente en Alemania.[8]

Sin duda, ante el surgimiento de una nueva escala surge, también, la necesidad de evaluar su efectividad y ante la ausencia de un patrón de referencia para la definición, consideraron hacer la comparación del qSOFA con modelos ya establecidos, como el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), que es la puntuación predominante en la actualidad y los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en el contexto de pacientes con sospecha de infección.[6]

El objetivo primario de este trabajo fue: comparar las escalas qSOFA y SIRS para evaluar el riesgo de sepsis y admisión hospitalaria en pacientes con sospecha de infección y determinar si qSOFA es mejor herramienta para evaluar el riesgo de sepsis y admisión hospitalaria que SIRS y SOFA. Los objetivos secundarios fueron: clasificar afecciones por sistema afectado según el diagnóstico infeccioso, identificar el riesgo de sepsis según SIRS y qSOFA por grupos diagnósticos, determinar cuál puntuación permite de manera más confiable identificar pacientes que requieren menos tiempo de estancia hospitalaria, relacionar los egresos hospitalarios con respecto al puntaje de qSOFA y SIRS e identificar la relación de los puntajes de qSOFA y SIRS con el desenlace (muerte).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte transversal efectuado entre 2016 y 2017 en una institución de cuarto nivel de complejidad, líder en prestación de servicios de salud, que cuenta con las herramientas diagnósticas y terapéuticas fundamentales para la atención integral de pacientes con sepsis que se atendieron en el servicio de Urgencia por datos sugerentes de infección.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, atendidos en el servicio de Urgencias entre los años 2016 y 2017, con diagnóstico confirmado de infección o sospecha de infección, definida mediante la identificación en las historias clínicas de inicio de tratamiento antibiótico con posterior toma de muestra para cultivo o, bien, que haya ocurrido primero el cultivo con posterior inicio de tratamiento en el transcurso de las 12 horas siguientes.[8]

Criterios de exclusión: situaciones clínicas con diagnósticos primarios que podrían cursar con alteraciones en los parámetros evaluados en las escalas, bien sea por hipoperfusión o cualquier otro motivo distinto a la sepsis: embarazo, síndrome coronario agudo, hemorragia activa, traumatismos, quemaduras, pancreatitis o intoxicación

A partir de una base de datos depurada con diagnósticos CIE-10, correspondientes solo a diagnósticos infecciosos, se obtuvieron 7554 pacientes con posibilidad de inclusión en el estudio. El cálculo del tamaño de muestra, con

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4868

IC95% y un error muestral del 5% dio como resultado 366 historias clínicas, de las que se tabuló la información para el análisis posterior de las variables.

Las variables incluidas en el estudio se agruparon en macrovariables: variables del individuo (régimen de seguridad social, edad y sexo), variables clínicas (diagnóstico por sistemas, días de estancia hospitalaria, destino final del paciente y condición final) y variables de escalas: puntaje qSOFA, puntaje SIRS, puntaje SOFA.

El análisis de las variables se llevó a cabo según su naturaleza, de manera que se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas; y frecuencia relativa para variables cualitativas. El análisis se llevó a cabo en el programa SPSS® Statistics versión 22.

RESULTADOS

Se estudiaron 366 pacientes (60% mujeres y 40% hombres) con edad promedio de 58.33 ± 20.9 años, con límites de 18 años y 101 años, moda de 77 años y mediana de 60 años. La media de estancia hospitalaria fue de 2.1 días, con estancia mínima de 1 día y máxima de 52 días.

Al 53.3% de los pacientes se les diagnosticó infección de vías urinarias, seguida de infección de piel y tejidos blandos y de la vía respiratoria inferior 23.2 y 22.1%, respectivamente. La infección menos frecuente fue la del sistema cardiovascular con 0.3%.

Al aplicar la escala qSOFA, el 78.1% tuvo un puntaje de 0, el 17.5% de 1 punto y el 4.3% un puntaje mayor de 2 (**Figura 1**). En cuanto a la escala SIRS, el 38% tuvo un puntaje de 0, el 36.3% contó con un punto y el 25% obtuvo un puntaje mayor de 2. **Figura 2**

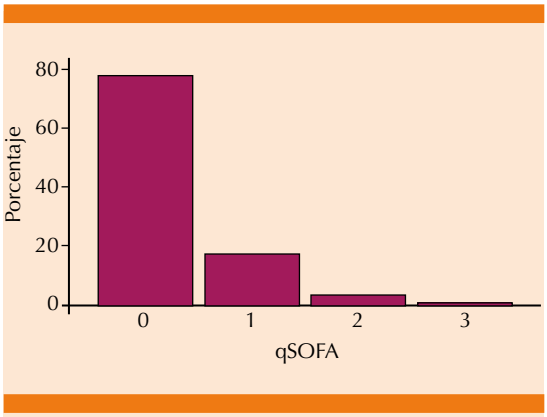

Figura 1. Barras de distribución según el puntaje qSOFA.

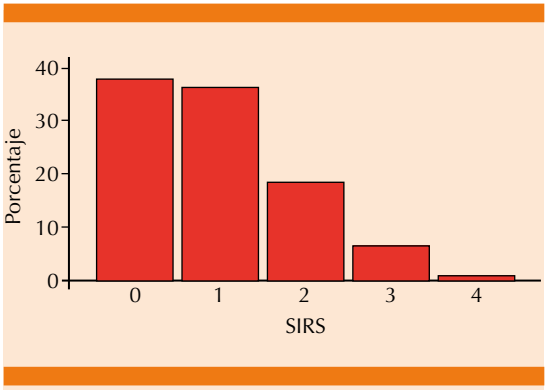

Figura 2. Barras de distribución según el puntaje SIRS.

El riesgo de sepsis determinado por SIRS (puntuación > 2) y qSOFA (puntaje > 2) fue del 4.37% para qSOFA que corresponde a 16 pacientes y del 25.68% para SIRS que representa 94 pacientes. El 67.2% de los pacientes tuvo como destino final su domicilio, el 25.9% ingresó al servicio de hospitalización, el 5.46% tuvo plan de atención domiciliaria, el 0.8% ingresó a la unidad de cuidados intensivos y el 0.5% falleció en el servicio de Urgencias. **Cuadro 1**

La supervivencia de los pacientes fue del 98.1%. Respecto de la mortalidad, las puntuaciones en

Cuadro 1. Destino final

Destino	qSOFA				Total	%	SIRS					Total	%
	0	1	2	3			0	1	2	3	4		
Casa	210	33	3	0	246	67.2	113	85	36	12	0	246	67.2
Hospitalización	62	25	7	1	95	26.0	20	39	26	9	1	95	26.0
Plan de atención domiciliaria	14	5	1	0	20	5.5	5	7	5	2	1	20	5.5
UCI	0	0	2	1	3	0.8	0	1	1	1	0	3	0.8
Urgencia	0	1	1	0	2	0.5	1	1	0	0	0	2	0.5

las escalas de riesgo de sepsis se relacionaron de la siguiente manera: qSOFA en los pacientes con 3 puntos no hubo muertes, en los que tuvieron 2 puntos, la mortalidad fue de 4 (57%); para 1 punto 28.5% y de 14.2% para 0 puntos. SIRS: el 14.2% de los fallecidos tenían puntaje de 0, la puntuación de 1 representó el 42.8%, para 2 puntos el porcentaje fue de 28.5%, no hubo muertes con puntaje de 3 y el 14.2% de los decesos tenían 4 puntos.

Los pacientes ingresados a hospitalización y a la unidad de cuidados intensivos fueron 98 (26.8%), de estos, 1 paciente solicitó el egreso voluntario por lo que su estancia en el servicio de hospitalización fue menor a 24 horas.

El porcentaje de pacientes con una estancia hospitalaria corta (menor de 72 horas) fue de 35.05% del total de hospitalizados, que corresponde a 34 pacientes y con respecto al total representa el 9.2%. De estos 34 pacientes con estancia hospitalaria corta, 27 obtuvieron puntajes de qSOFA de 0.7 pacientes puntaje de 1de q SOFA, mientras 21 contaban con puntajes menores de 2 en la escala de SIRS.

DISCUSIÓN

Con base en la estructura del pensamiento lógico infectológico, siempre debe iniciarse con la evaluación clínica del paciente con sospecha de infección que permita descartar las complicaciones asociadas luego de identificar el proceso infeccioso.

La sepsis es la más común y principal complicación; por eso siempre debe descartarse en todos los pacientes con alguna infección documentada. Debido a que no existe herramienta diagnóstica con especificidad exclusiva para confirmarla, debe apoyarse en métodos o procesos que se aproximen bastante a las definiciones vigentes, aunque reconociendo que pueden llegar a tener limitaciones y controversias. Es así como, según la última definición descrita de sepsis, deben aplicarse las escalas que se relacionen o identifiquen la disfunción orgánica.

En esta investigación se utilizó una herramienta novedosa, con capacidad de relacionarse con el síndrome de disfunción orgánica múltiple, cuya fortaleza incluye su simplicidad y posibilidad de identificar pacientes sépticos con mayor riesgo de resultados adversos. Esta escala se comparó con otras herramientas que se han utilizado a través del tiempo basados en definiciones antiguas, comparación que es posible en virtud del reconocimiento de que las nuevas definiciones podrían variar en el futuro de acuerdo con la mayor comprensión del proceso relacionado con la patogénesis de dicha entidad clínica.

En este trabajo, que incluye la comparación de estas escalas, se encontró que el límite de edad de los participantes fue heterogéneo pues

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4868

partió de 18 hasta 101 años, con una media de 58 años, promedio que se aproxima a los datos reportados en el Tercer Consenso de Sepsis en el que la edad media de los pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos fue de 61 años.[8] También coincide con un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en un centro de salud que incluyó 30,677 pacientes con edad media de 58 años,[13] pero difiere del estudio retrospectivo, en un solo centro, de Huson y colaboradores, que incluyó 329 paciente con edad promedio de 34 años.[14]

En los pacientes con un puntaje de qSOFA mayor o igual a 2, la edad promedio fue de 78 años, mientras que en los pacientes con igual puntaje de SIRS, la edad media fue de 65 años, datos que se correlacionan con lo descrito en la bibliografía que describe que más de la mitad de los pacientes con sepsis son mayores de 65 años.[15]

Con referencia al sexo, 6 de cada 10 pacientes eran mujeres, dato que coincide con exactitud con el estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico, efectuado con 2593 participantes de Donnelly y colaboradores,[16] y se asemeja a lo encontrado en el estudio retrospectivo observacional surcoreano de Kim y coautores donde predominó el sexo femenino con un porcentaje del 67%.[17] Todo lo contrario a lo reportado por Peake y su grupo, que incluyó 1591 pacientes, llevado a cabo en Australia, donde el predominio del sexo fue el masculino con el 60%,[18] y tiene comportamiento similar con los resultados de Ranzan y coautores, que fue un estudio español retrospectivo, en dos centros, con 6874 pacientes.[19]

Con el ánimo de dar respuesta al objetivo planteado de asociar la menor cantidad de días de estancia hospitalaria con el puntaje de las diferentes escalas, se encontró que de la totalidad de la población estudiada, el 26.8% correspondiente a 98 pacientes, requirió estancia en el servicio de hospitalización o la unidad de cuidados intensivos, y de estos, el 35% (n = 34) tuvo estancia hospitalaria menor de 72 horas. El puntaje de qSOFA fue de 0 en 27 de los 34 pacientes, equivalente al 79.4% y según la escala SIRS, 21 pacientes tuvieron un puntaje menor de 2, equivalente al 61.7%, lo que plantea que el bajo puntaje de qSOFA se correlacionó en mayor porcentaje con menor estancia hospitalaria en comparación con SIRS con una diferencia porcentual del 17.7%. **Cuadro 2**

La media general de estancia hospitalaria en el estudio fue de 2.1 días con una estancia mínima de 1 día y máxima de 52 días documentada en un solo paciente, quien finalmente falleció. Ese paciente ingresó con sospecha de infección respiratoria y al aplicarle las escalas el puntaje fue qSOFA de 0 puntos y SIRS de 1 a su ingreso. La causa de mortalidad y larga estancia se atribuyó a la concomitancia de tromboembolismo pulmonar y comorbilidad de base.

En nuestro estudio se correlacionó el puntaje de qSOFA y de SIRS en los 98 pacientes ingresados al servicio de hospitalización o unidad de cuidados intensivos, y se encontró que el 100% tuvo una duración menor a 72 horas, resultado de qSOFA menor de 2, lo que le atribuye excelente correlación a este puntaje para estancia corta.

De los pacientes hospitalizados el 64% (n = 63) tuvo una estancia hospitalaria mayor a 72 horas. Se encontró que el puntaje de qSOFA mayor o igual a 2 se correlacionó de igual manera con el 100% con dicha estancia, contrastando con los resultados de SIRS donde de los pacientes con estancia hospitalaria mayor a 72 horas, menos de la mitad tenían puntaje positivo.

Existen antecedentes que relacionan el puntaje de qSOFA con estancia en la unidad de cuidados intensivos, como es el caso del estudio retrospectivo de Müller efectuado en el Hospital de

Cuadro 2. Días de estancia en hospitalización y cuidados intensivos según los puntajes

Destino	Días de estancia	qSOFA				SIRS				
		0	1	2	3	0	1	2	3	4
Hospitalización	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0
	2	8	3	0	0	5	2	3	1	0
	3	17	4	0	0	3	10	7	1	0
	4	11	4	2	0	5	5	5	2	0
	5	8	5	0	0	2	5	5	1	0
	6	3	2	1	1	1	3	1	1	1
	7	3	1	0	0	1	2	1	0	0
	8	3	0	1	0	1	2	1	0	0
	10	2	3	0	0	1	3	0	1	0
	12	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	14	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	15	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	16	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	17	1	0	1	0	0	1	1	0	0
	19	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	22	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	28	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	52	1	0	0	0	0	1	0	0	0
UCI	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	21	0	0	0	1	0	0	0	1	0

la Universidad de Berna, en Suiza, que incluyó 527 pacientes, y reportó mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos de 10 días para pacientes con puntaje qSOFA mayor de 2; en ese estudio no se comparó SIRS con estancia hospitalaria fuera de la unidad de cuidados intensivos.[20]

En el estudio de Raith y colaboradores, en el análisis secundario con más de 180,000 pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos se compararon las escalas SOFA, qSOFA y SIRS con el objetivo compuesto de mortalidad y hospitalización en la unidad de cuidados intensivos de más de 3 días, fue más sensible y específico el puntaje de SOFA mayor a 2 puntos; en este estudio no se comparó fuera de la UCI, ninguna de las escalas.[21]

Según lo revisado, este trabajo es el primer estudio que compara qSOFA y SIRS con estancia hospitalaria fuera de la unidad de cuidados intensivos, lo que lleva a sentar la base como estudio piloto de futuras investigaciones en ese direccionamiento.

El 78.1% de la población no tuvo puntuación en qSOFA por lo que se asocia con bajo riesgo

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4868

de sepsis y menor riesgo de peores resultados. De este porcentaje, 141 pacientes (49%) de los que no tuvieron puntaje en qSOFA, fueron dados de alta el mismo día de la consulta. Por el lado de SIRS, 272 pacientes (74.3%) tuvieron un puntaje menor de 2; de los que 52.5% fueron dados de alta el mismo día del ingreso. Otro dato importante es que la mayoría de pacientes tuvo puntaje de qSOFA menor de 2, dato que se correlaciona estrechamente con el estudio original, realizado en 12 hospitales del sistema de atención de la salud UPMC (Estados Unidos, tercer consenso sepsis) donde del 73 al 90% tuvieron dicho puntaje.[8]

Al agrupar las infecciones por sistemas se observó que el diagnóstico que más se repitió fue el de infección de vías urinarias con un 53.3%, seguido de la infección de piel y tejidos blandos y de vías respiratorias inferiores con un 23.2% y 22.1%, respectivamente. Este dato contrasta con un estudio donde la proporción fue totalmente inversa, identificando mayor cantidad de pacientes con neumonía y el porcentaje menor para infección de vías urinarias.[22]

Los pacientes con infección respiratoria baja tuvieron mayor riesgo de sepsis según los puntajes qSOFA y SIRS, con un porcentaje de 6.1 y 29.6%, respectivamente, seguidos de los pacientes con infección de vías urinarias, de los que el 4.1% tenían qSOFA mayor o igual a 2 y 25.6% SIRS con igual puntaje. Esta interpretación coincide con lo reportado en el estudio de Yutaka y su grupo, quienes describen que la mayor cantidad de pacientes con qSOFA positivo correspondían a los de infección respiratoria seguida de infección de vías urinarias.[23]

En referencia a la mortalidad en el estudio se encontró que 7 pacientes fallecieron, de los que el 57% tenían qSOFA de 2 puntos. La cantidad de pacientes en la corte de este estudio con qSOFA de 2 puntos correspondió a 16, de los que 4 fueron los fallecidos; es decir, un porcentaje de mortalidad en el grupo de 2 puntos de qSOFA del 25%.

Al comparar este trabajo con el estudio original descrito previamente, que desprendió los nuevos criterios de sepsis, se encontró nuevamente buena correlación, en esta ocasión con referencia a la mortalidad, que fue del 4% en ese estudio;[8] en el nuestro fue cercana al 2%. En relación con otros trabajos, se encontraron algunas diferencias, como en el caso de una cohorte de 387 pacientes de un estudio japonés donde la mortalidad fue del 23%. En ese mismo estudio el mayor porcentaje de pacientes fallecidos tuvieron un puntaje de qSOFA de 3 puntos,[23] dato que contrasta con lo presentado en este trabajo cuya mortalidad en ese grupo de pacientes fue 0%.

Por último, los datos de mortalidad tienen parcial correlación con un metanálisis que incluyó 23 estudios, de los que 10 tenían mortalidad menor al 10%.[24]

CONCLUSIONES

En el departamento de Urgencias la mayor cantidad de la población estudiada tenía riesgo bajo de sepsis según qSOFA y SIRS con adecuada correlación entre ambas. Con respecto al mayor riesgo de sepsis, según SIRS, hubo mayor porcentaje de la población en comparación a qSOFA.

Al comparar las escalas en pacientes hospitalizados en sala general o en la unidad de cuidados intensivos, se encontró que el 100% de estos, con duración menor a 72 horas, tenían resultado de qSOFA menor de 2, atribuyendo excelente correlación de este puntaje para estancia corta.

Por lo que se refiere a la hospitalización mayor a 72 horas en las mismas localidades, se encontró que el puntaje de qSOFA mayor o igual a 2

se correlacionó de igual manera al 100% con dicha estancia, contrastando con los resultados de SIRS, donde de los pacientes con estancia hospitalaria mayor a 72 horas, menos de la mitad tenían puntaje positivo.

Así, puede afirmarse que el puntaje de qSOFA tuvo relación directamente proporcional con los días de estancia hospitalaria. Aunque no fue el objetivo general de este estudio relacionar mortalidad con las escalas evaluadas se destaca que de los pacientes fallecidos más de la mitad tuvieron qSOFA positivo.

Limitaciones

Limitaciones: en primer lugar, el diseño retrospectivo y los registros médicos. Por lo tanto, no se completó un formulario estandarizado para cada paciente al momento de la admisión. Es posible que los factores de riesgo o los síntomas no se hayan registrado por el médico tratante, aunque estuvieran presentes en el paciente. Esto también condujo a un porcentaje significativo de pacientes excluidos debido a conjuntos de datos incompletos para el cálculo de SIRS y SOFA.

Al inicio del estudio se planteó la recolección de los datos para calcular qSOFA, SOFA y SIRS a todos los pacientes con el fin de comparar entre las tres escalas el riesgo de sepsis y admisión hospitalaria en pacientes con sospecha de infección. Durante la búsqueda de los datos perteneciente a cada una de las variables que constituyen el cálculo de las diferentes escalas, se encontró la dificultada de evaluar el SOFA por ausencia de elementos predominantemente los gases arteriales.

Responsabilidades éticas: protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de sus centros de trabajo relativos a la publicación de datos de pacientes. Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Arsanios DM, Barragán AF, Garzón DA, et al. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. Acta Colomb Cuid Intensivo 2017; 17 (3): 158- 83. https://doi.org/10.1016/j.acci.2017.03.001.
3. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions Clinical Implications and Controversies. Infect Dis Clin N Am 2017; 31 (3): 397-413. https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.001.
4. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new?. Trauma Surg Acute Care Open 2017. http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.
5. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, Fischer D, Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. J Infect 2017; 74 (2): 107-17. .
6. Berry M, Patel BV, Brett SJ. New Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock: Implications for Treatment Strategies and Drug Development? Drugs 2017; 77: 353-61. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0698-0.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CHS, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. AJRCCM 2015. https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Rea T, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour C, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ disfunction/failure. Intensive Care Med 1996; 22: 707-10.
11. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4868

ill patients. JAMA 2001; 286 (14): 1754-1758. doi:10.1001/jama.286.14.1754.

12. García de Lorenzo A, Mateos Y, Manzanares-Castro W. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de disfunción multiorgánica. En: Montejo JC, García de Lorenzo A. Manual de Medicina Intensiva. 5ª edición. Elsevier 2017. Capítulo 11.
13. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: 906-11. https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0854OC.
14. Huson MA, Kalkman R, Grobusch MP, van der Poll T. Predictive value of the qSOFA score in patients with suspected infection in a resource limited setting in Gabon. Travel Med Infect Dis 2017; 15: 76-77. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.10.014.
15. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in older adults. Infect Dis Clin N Am 2017; 31: 731-42. https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.010.
16. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population- based cohort study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 661-70. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30117-2.
17. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. Support Care Cancer 2017; 25: 1557-1562. https://doi.org/10.1007/s00520-016-3567-6.
18. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, ARISE Investigators. Potential impact of the 2016 Consensus Definitions of Sepsis and Septic Shock on future sepsis research. Ann Emerg Med 2017; 70 (4): 553-61.e1. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.04.007.
19. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, Gabarrus A, Barbeta E, Li Bassi G, Ferrer M, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community- acquired pneumonia mortality: a validation and clinical decision-making study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196 (10): 1287-97. https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2262OC.
20. Müller M, Guignard V, Schefold JC, Leichtle AB, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA (2017) Utility of quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) to predict outcome in patients with pneumonia. PLoS ONE 2017; 12 (12): e0188913. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188913.
21. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. JAMA 2017; 317 (3): 290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328.
22. Hwang SY, Joon-Jo I, Uk-Lee S, Rim-Lee T, Yoon H, Chul-Cha W, Seob-Sim M, Gun-Shin T. Low accuracy of positive qSOFA criteria for predicting 28-day mortality in critically ill septic patients during the early period after emergency department presentation. Ann Emerg Med 2018; 71 (1): 1-9.e2. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.05.022.
23. Umemura Y, Ogura H, Gando S, Kushimoto S, et al. Assessment of mortality by qSOFA in patients with sepsis outside ICU:A post hoc subgroup analysis by the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. Infect Chemother 2017; 757e762. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.07.005.
24. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim S, Lee JH. et al. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2018; 22: 28. https://doi.org/10.1186/s13054-018-1952-x.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor...

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

Líder en el mercado gracias a usted[3]

Cambie la expresión *de su paciente.*

LIOMONT

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

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 268-274.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4935

Aislamiento de *Candida* sp en los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos de un hospital regional

Candida sp isolation in internal medicine service and intensive care unit of a general hospital.

Verónica Aguilera-Martínez,[1] Aarón Enrique Castillo-Pérez,[2] Benigno Linares-Segovia,[3] Roberto Arenas,[4] Ramón F Fernández[5]

Resumen

OBJETIVO: Identificar los casos positivos de *Candida* sp de cultivos de muestras clínicas obtenidas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo, en el que se analizaron los cultivos de muestras clínicas enviadas al área de Bacteriología del Hospital Regional, Pemex, Salamanca, México, de los servicios de Medicina Interna y la unidad de cuidados intensivos de pacientes hospitalizados de enero de 2017 a diciembre de 2019. Las especies se identificaron por CHROMagar® y se revisaron los expedientes clínicos buscando los factores asociados con esta infección.

RESULTADOS: Se revisaron 2960 cultivos; se encontraron 99 casos de *Candida* sp que correspondieron a una prevalencia del 3.3%. El 49.5% correspondió a mujeres. Los adultos mayores de 70 años fueron los más afectados (66.7%). El mayor número de casos se registró en el servicio de medicina interna (80.8%). *Candida* se aisló de orina en el 64.6% y de secreción bronquial en el 28.3%. La especie más aislada fue *C. albicans* (67%), seguida de *C. glabrata* (24%), *C. krusei* (6%) y *C. tropicalis* (3%). La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus (51.5%). El cateterismo vesical (63.6%), catéter central (53.5%) y la intubación (32.3%) fueron las técnicas invasivas más asociadas con estos casos.

CONCLUSIONES: *C. albicans* es la especie más aislada en los pacientes hospitalizados de los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos en quienes los procedimientos invasivos son frecuentes.

PALABRAS CLAVE: *Candida*; diabetes mellitus; cateterismo vesical.

Abstract

OBJECTIVE: To identify positive cases of *Candida* sp from cultures of clinical samples obtained from hospitalized patients in the internal medicine service and intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS: Observational, prospective, descriptive study related with cultures performed from clinical samples sent at the area of Bacteriology of the Regional Hospital Pemex, Salamanca, Mexico. All samples isolated at the internal medicine service and intensive care unit from January 2017 to December 2019 were included. Associated factor were analyzed in the clinical records and fungal species were identified by CHROMagar®.

RESULTS: A total of 2960 cultures were reviewed, 99 cases of *Candida* sp were found (prevalence 3.3%). 49 female cases. Older than 70 years were the most affected cases (66.7%). The largest number of cases was registered in the internal medicine service

[1] Médico adscrito al servicio de Dermatología.
[2] QFB encargado del área de Bacteriología.
Hospital Regional Salamanca, Pemex, Guanajuato, México.
[3] Profesor e investigador de la Universidad de Guanajuato.
[4] Jefe de la Sección de Micología.
[5] Médico adscrito al servicio de Micología.
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 19 de noviembre 2020
Aceptado: 19 de mayo 2021

Correspondencia
Verónica Aguilera Martínez
Aguil73@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Aguilera-Martínez V, Castillo-Pérez AE, Linares-Segovia B, Arenas R, Fernández RF. Aislamiento de *Candida* sp en los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos de un hospital regional. Med Int Mex 2022; 38 (2): 268-274.

(80.8%). Most samples were from urine (64.4%) and bronchial secretion (28.3%). The most isolated species were *C. albicans* (67%), *C. glabrata* (24%), *C. krusei* (6%) and *C. tropicalis* (3%). Diabetes mellitus was the most frequent comorbidity (51.5%). The bladder catheterization (63.6%), central cage (53.5%) and intubation (32.3%) were the most associated invasive techniques.

CONCLUSIONS: *C. albicans* is the most isolated species in hospitalized patients of the internal medicine and intensive care unit services, especially under invasive procedures.

KEYWORDS: *Candida*; Diabetes mellitus; Bladder catheterization.

ANTECEDENTES

Candida sp forma parte de la flora normal de la mucosa oral, genital, urinaria y la vía gastrointestinal, vive en equilibrio con otros microrganismos del cuerpo, pero cuando este balance se pierde se torna patógena, ocasionando una infección superficial, mucocutánea o invasiva, esta última es la más importante por su gravedad, en especial en unidades de cuidados intensivos, cuya incidencia es 7 a 10 veces mayor, ya que la colonización en focos no estériles ocurre en más del 50% de los pacientes ingresados con más de una semana en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con mortalidad de más del 40%.[1] Además del efecto en la mortalidad, su existencia se asocia con un significativo incremento en los costos de atención y en la duración de la hospitalización.[2]

Algunos estudios han registrado a la candidiasis en nuestro país como una de las micosis más frecuentes en pacientes trasplantados[3] e, incluso, como una de las causas de fiebre de origen desconocido.[4] La candidemia es la manifestación más frecuente de las candidiasis invasivas (75%) y se define como el aislamiento de alguna especie de *Candida* en hemocultivo. Su frecuencia en América Latina (56.5%) se ha reportado más alta comparada con Europa (44.4%) y Estados Unidos (39.6%).[5] Se sugiere como el origen más frecuente el tubo gastrointestinal (adquisición endógena) o de la piel de pacientes críticos con catéter central (adquisición exógena).[6]

En el enfermo crítico existen muchos factores que favorecen la colonización por *Candida* y posteriormente su infección por la misma. Algunos de estos factores asociados en pacientes hospitalizados son: la administración de terapia con antimicrobianos de amplio espectro, pacientes invadidos por catéter venoso central o sonda urinaria, enfermedad hepática/renal, un estado de inmunodeficiencia, ya sea por enfermedad (VIH-SIDA) o cáncer, tratamiento inmunosupresor, pacientes neutropénicos o con trasplante de órganos sólidos.

El objetivo de este estudio es identificar los casos positivos de *Candida* sp de cultivos de muestras clínicas obtenidas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo, realizado de enero de 2017 a diciembre de

2019, en el que se analizaron todos los cultivos realizados de muestras clínicas enviadas al área de Bacteriología del Hospital Regional Alejandro Castañeda Kimball, Pemex, Salamanca, México, de los servicios de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos de pacientes hospitalizados. Las especies se identificaron por CHROMagar® y se revisaron los expedientes clínicos buscando los factores asociados con esta infección.

RESULTADOS

Se revisaron 2960 cultivos correspondientes a pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna y la UCI. Se encontraron 99 casos de *Candida* sp que corresponden a una prevalencia del 3.3%. La edad de los pacientes estaba entre 20 y 99 años (74.2 ± 13.9 años). Se registraron 49 casos en mujeres (49.5%) y 50 en hombres (50.5%). La mayoría de los pacientes afectados eran adultos con edad mayor a 70 años (66.7%) y el resto se encontraba entre la segunda y sexta décadas de la vida (33.3%). **Cuadro 1**

Cuadro 1. Distribución de los casos de micosis por *Candida* por sexo y grupo de edad

Grupo de edad	Hombres, núm. (%)	Mujeres, núm. (%)	Total, núm. (%)
Menos de 50	0	5 (10.0)	5 (5.1)
51 a 55	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (3.0)
56 a 60	5 (10.2)	4 (8.0)	9 (9.1)
61 a 65	3 (6.1)	3 (6.0)	6 (6.1)
66 a 70	4 (8.2)	6 (12.0)	10 (10.1)
71 a 75	5 (10.2)	6 (12.0)	11 (11.1)
76 a 80	10 (20.4)	7 (14.0)	17 (17.2)
81 a 85	10 (20.4)	11 (22.0)	21 (21.2)
86 y más	10 (20.4)	7 (14.0)	17 (17.2)
Total	49 (100)	50 (100)	99 (100)

Fuente: Expedientes clínicos del Hospital Regional Pemex, Salamanca, México.

El mayor número de casos se registró en el servicio de medicina interna con 80 casos (80.8%) y en la UCI con 19 casos (19.2%). De los 80 casos se encontraron por especialidad lo siguiente: medicina interna (59.6%), neumología (8.1%), hematología (4%), gastroenterología (3%), nefrología (3%), neurología (2%) y cardiología (1%).

La mayoría de las muestras clínicas correspondían a orina (64.6%), seguida de secreción bronquial (28.3%; **Figura 1**). De las muestras de orina el 90.6% correspondían al servicio de medicina y de secreción bronquial el 75% provenían de la UCI.

Como puede observarse en la **Figura 2**, las especies más aisladas fueron *C. albicans*, seguida por *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.

El promedio de hospitalización fue de 11.7 días y la comorbilidad más asociada fue la diabetes

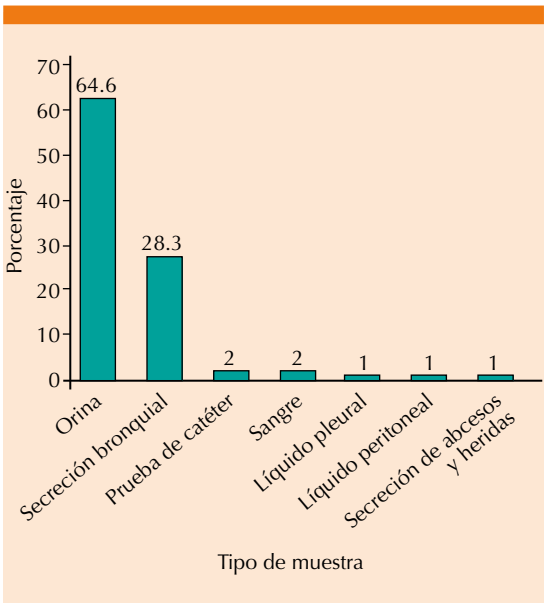

Figura 1. Tipo de muestra analizada para la identificación de *Candida* sp.
Fuente: Concentrado del área de Bacteriología del Hospital Regional Pemex, Salamanca, México.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4935

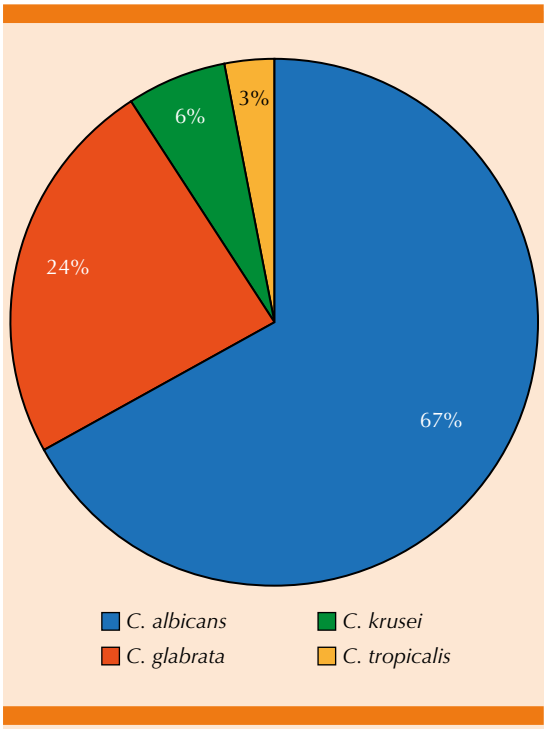

Figura 2. Tipificación de las especies de *Candida*. Fuente: Concentrado del área de Bacteriología del Hospital Regional Pemex, Salamanca, México.

mellitus en el 51.5% de los casos, pacientes con tratamiento inmunosupresor en el 12.2%, pacientes con neutropenia en un 6.1%, leucemia en un 5.1%, cáncer sólido en el 5% y VIH-SIDA en un 3%. El porcentaje de pacientes con técnicas invasivas, como cateterismo vesical, se encontró en el 63.6%, con intubación en un 32.3% y catéter central en el 53.5%.

Una comorbilidad importante en la candidiasis es la diabetes mellitus, en la **Figura 3** se observa cómo a mayor número de años con diabetes mellitus es mayor el número de cultivos positivos *a Candida* sp, con más casos positivos entre 20 y 30 años de evolución del padecimiento (44%).

En relación con los días de hospitalización se encontró que el mayor número de casos con candidiasis (59.5%) se registró en los primeros 10 días de estancia hospitalaria. **Figura 4**

DISCUSIÓN

Candida albicans es la especie predominante como agente causal de candidiasis, se considera que representa un serio problema de salud pública con relevancia clínica debido a su alta tasa de morbilidad y mortalidad y que en los últimos años se ha detectado incremento en la aparición de cepas resistentes a compuestos azólicos. Estudios la reportan presente en el 50% de los casos de candidemias[7] y en Latinoamérica como el agente líder.[8] En este estudio se encontró que la especie *C. albicans* es la más frecuente, lo que también se ha observado en otros estudios realizados en pacientes inmunodeprimidos[9] y hospitalizados de la Ciudad de México, con reportes de aislamiento hasta en el 82.9%, seguida de *C. tropicalis* (31.7%), *C. glabrata* (24.4%) y *C. parapsoliasis* (4.9%).[1]

Candida albicans se obtuvo con mayor frecuencia de muestras de orina (70.3%) que cumplieron criterios para una infección de vías urinarias. Los factores predisponentes asociados más frecuentes fueron: uso de sonda urinaria (60.8%), administración de antibióticos de amplio espectro (69.5%) y la comorbilidad más asociada fue diabetes mellitus (58%). Vega-Sánchez y colaboradores encontraron en su estudio factores asociados con candiduria en quienes tenían sonda Foley y diabetes mellitus.[10] El uso de sonda urinaria es común en pacientes hospitalizados y la infección por *Candida* ocurre con frecuencia, su importancia radica en el riesgo que existe de candidemia, lo que puede suceder en el 1 al 8%, sobre todo en pacientes en UCI.[1] Otro factor que incrementa significativamente el riesgo de candidemia es el uso de catéter venoso central hasta en un 20.3% de los casos, se considera que su remoción en las primeras 24 horas disminuye

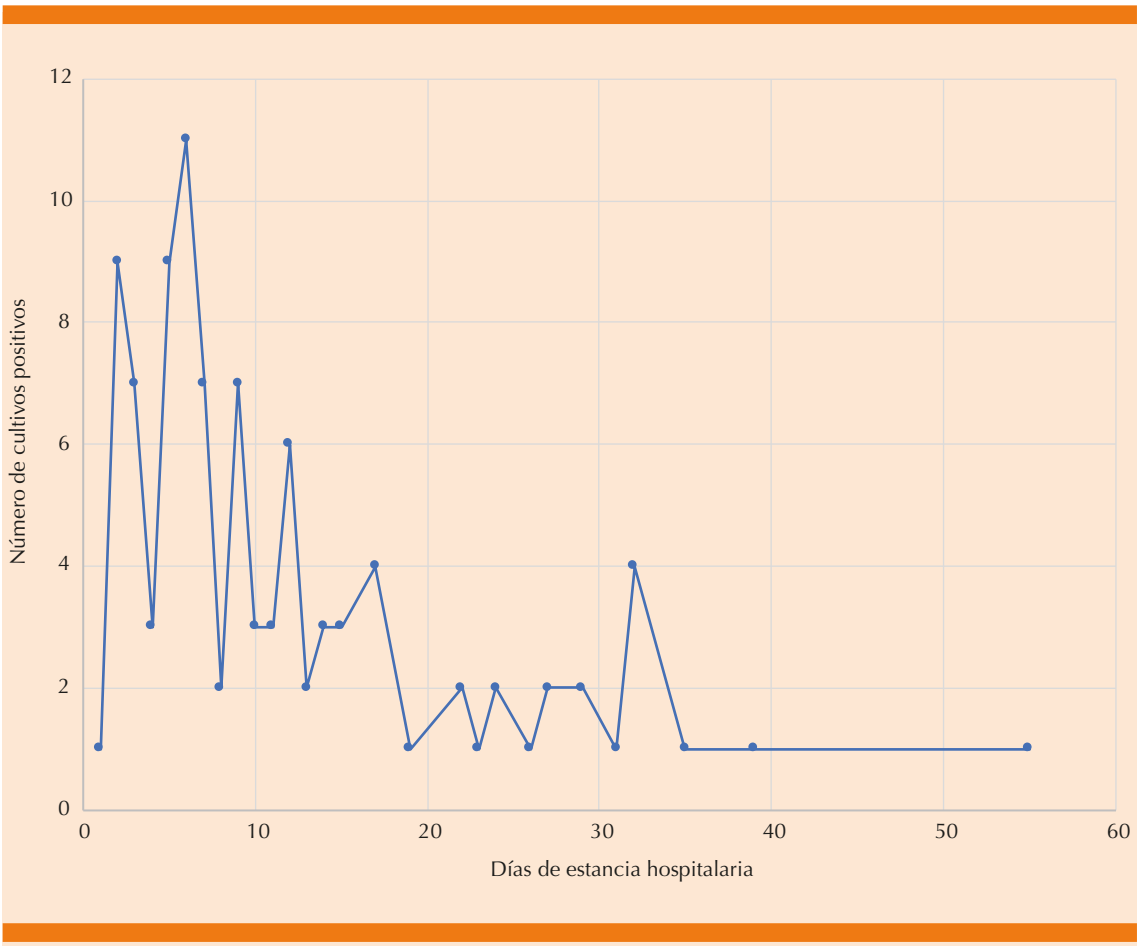

Figura 3. Cultivos positivos de *Candida* sp en relación con los años con diabetes mellitus.
Fuente: Expedientes clínicos del Hospital Regional Pemex, Salamanca, México.

la mortalidad del 60.9 al 39.4%.[11] Un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en Francia relacionó candidemia con factores de inmunosupresión, ventilación mecánica y diabetes mellitus y encontró que aproximadamente el 37% de los casos ocurrían en los primeros 5 días de estancia en la UCI.[12] En este estudio encontramos casos de candidemia en el 4%, con hemocultivos, muestras de líquido peritoneal y pleural positivas. Estos pacientes tienen alta mortalidad, con promedio de hospitalización de 11.5 días,[2] lo que también pudo observarse en nuestros pacientes con promedio de 11.7 días de hospitalización.

Existen índices predictores de candidiasis invasiva, como el de Ostrosky-Zeicher, *Candida* score, escala de Pittet, *Candida* colonization index, Nebraska Center Rule, entre otros, que permiten reconocer los pacientes que se benefician de un tratamiento temprano mientras se confirma el diagnóstico de laboratorio. Estos índices predictores deben dirigirse a pacientes con hospitalizaciones de más de 7 días en la UCI, en caso de choque séptico, infección por *Candida* al ingreso hospitalario, pacientes sin tratamiento antifúngico previo, pacientes en UCI cardiotorácica o pacientes quirúrgicos con riesgo de peritonitis por *Candida*.[13]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4935

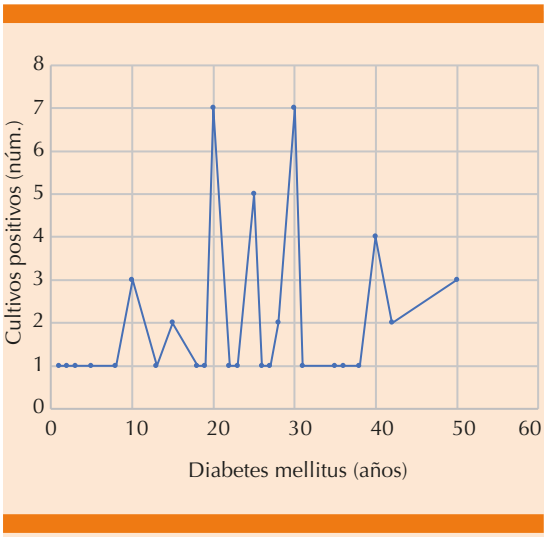

Figura 4. Cultivos positivos a *Candida* sp en relación con los días de estancia hospitalaria.
Fuente: Expediente clínico y concentrado del área de Bacteriología del Hospital Regional Pemex, Salamanca, México.

En la actualidad se utilizan numerosos métodos para la identificación de *Candida* sp de los aislamientos clínicos. En los últimos años se han desarrollado y aplicado procedimientos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se considera una herramienta útil para detectar especies de *Candida* en pacientes con sospecha de infección fúngica invasiva con el fin de establecer una terapia exitosa temprana.[1] Sin embargo, uno de los métodos ampliamente utilizados y validado en la identificación de especies de *Candida* es el CHOMagar® que contiene sustratos cromogénicos y provee una identificación presuntiva de las principales especies de importancia médica, incluyendo *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*.[14] Se considera una prueba muy útil con bajo costo,[15] con sensibilidad y especificidad del 100% para *C. albicans*, para *C. glabrata* del 97.3 y 99.9%, *C. krusei* del 92.3 y 99.6%, C. *parapsoliasis* del 90.3 y 99.6% y para *C. tropicalis* del 100% ambas.[16] El CHROMagar® resulta una herramienta útil para identificar la presencia de dos o más especies en una muestra clínica.[13]

En cuanto al tratamiento es importante considerar la administración de antifúngicos de manera adecuada, ya que disminuye la resistencia a estos medicamentos y la emergencia de cepas *Candida* no *albicans*. Tobar y colaboradores consideran importante conocer la epidemiología institucional y si se mantiene una proporción inferior del 5-10% de *C. krusei* y *glabrata*, es razonable la administración empírica de fluconazol ante la sospecha de esta infección fúngica.[17]

CONCLUSIONES

Candida albicans es la levadura más aislada de muestras en pacientes hospitalizados en quienes existen factores predisponentes que favorecen su infección. Es una levadura que cada día aumenta su relevancia clínica y que hay que tener presente en pacientes hospitalizados para evitar infecciones graves e invasivas. Es importante conocer la casuística de candidiasis y sus especies en los hospitales para la prescripción adecuada de antimicóticos a fin de evitar resistencias.

REFERENCIAS

1. Camacho-Cardoso JL, Martínez-Rivera MA, Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, et al. Detección molecular de especies de Candida en especímenes de pacientes hospitalizados. Gac Med Mex 2017;153:581-589.
2. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, et al. Mortality, length of hospitalization and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. Am J Health-system Pharm 2009; 66: 1711-1717. doi: 10.2146/ajhp080325.
3. Méndez-Tovar LJ, Ramos-Hernández JM, Manzano-Gayosso P, García-González A, et al. Micosis sistémicas, experiencia de 11 años en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. México. Rev Mex Micol 200 2007; 25: 15-19. https://doi.org/10.33885/sf.2007.3.997.
4. Méndez-Tovar LJ. Micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (6): 609-614.

5. Gómez J, García-Vázquez E, Espinoza C, y cols. Nosocomial candidemia at a general hospital: the change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohortes (1993-1998 versus 2002-2005). Rev Iberoam Micol 2009; 26 (3): 184-188. DOI: 10.1016/j.riam.2009.02.003.
6. Nucci M, Annaissie E. Revisando el origen de la candidemia: ¿piel o intestino?. Clin Infect Dis 2001; 33 (12): 1959-1967. https://doi.org/10.1086/323759.
7. Quindós G. Epidemiology of candidemia and candidiasis invasive. A changing face. Rev Iberoam Micol 2014; 31 (1): 42-48. doi: 10.1016/j.riam.2013.10.001.
8. Nucci M, Queiroz-Tellez F, Tobón A, Restrepo A, et al. Epidemiology of opportunist fungal infections in Latin America. Clin Infect Dis 2010; 51 (1): 561-570. doi: 10.1086/655683.
9. Hernández-Hernández F, Córdova-Martínez E, Manzano Gayosso P, López-Álvarez R, et al. Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México. Salud Pública México 2003; 45 (6): 455-461.
10. Vega-Sánchez DC, Bernal-López LE, Villanueva-Recillass S, Arenas GR. Infecciones urinarias por Candida spp. Estudio de 29 pacientes en un hospital general. Med Int Mex 2013; 31: 19-24.
11. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. J Clin Microbiol 2008; 46 (7): 2222-2226. doi: 10.1128/JCM.00214-08.
12. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational, study in France 2005-2006. Crit Care Med 2009; 37 (5): 1612-1618. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819efac0.
13. Lazo V, Hernández G, Méndez R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. Horiz Med 2018; 18 (1). dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11.
14. Estrada BD, Dávalos MA, Flores-Padilla L, Mendoza R, et al. Comparación entre métodos convencionales, CHROMagar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de Candida en aislamientos clínicos. Rev Iberoam Micol 2011; 28 (1): 36-42. DOI: 10.1016/j.riam.2010.11.003.
15. Martínez E, Eslava GJ, Gaitán CM. Candidasis cutánea: utilidad del CHROMagar Cándida en la identificación de especies. Dermatol Rev Mex 2008; 52 (3): 212-126.
16. García-Martos P, García-Agudo R, Marín P, Tallero E. Identificación de levaduras de interés clínico en el medio de cultivo CHROMagar Candida. Rev Iberoam Micol 1988; 15: 131-135.
17. Tobar AE, Silva OF, Olivares CR, et al. Candidiasis invasora en el paciente crítico adulto. Rev Chil Infect 2011; 28 (1): 41-49.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4935

Zinolox 4G®

Moxifloxacino

PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

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

NEUMONÍA[1]
BRONQUITIS CRÓNICA[1]

La FLUOROQUINOLONA DE 4ª GENERACIÓN[2]

1 toma al día[8]

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Zinolox4G® **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 *ANtiinfective* 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. Miravitlles (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 o en la página de internet www.liomont.com.mx**

Ver IPP del producto

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Aviso de Publicidad No.: 203300202C3561 Reg. No.: 078M2014SSA IV

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 275-280.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5168

Relación entre acné y el uso de mascarillas en médicos durante la pandemia de COVID-19

Relationship between acne and the use of mask in doctors during the COVID-19 pandemic.

Monserrat Ávila-Becerril,[1] Paola García-Mendoza,[1] Daniel Ramón Hernández-Salcedo,[2] Raúl Valencia-López[3]

Resumen

OBJETIVO: Conocer las características del uso de mascarillas y la aparición de lesiones similares a acné o de erupciones acneiformes más frecuentes entre los médicos inmersos en diferentes contextos clínicos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, prospectivo, transversal, realizado de junio a septiembre de 2020. La herramienta principal del estudio fue un formulario diseñado con la plataforma Google formularios, que cuenta con 17 reactivos.

RESULTADOS: Se analizaron las respuestas de 150 participantes de México y Latinoamérica: 84 participantes (56%) eran mujeres. El grado académico más frecuente fue el de médico general. La mascarilla de mayor frecuencia de uso fue la mascarilla N95 en 98 participantes (65.3%). El 84% de los participantes tuvo lesiones similares al acné, los nódulos fueron las lesiones más frecuentes y solo 24 pacientes no tuvieron lesiones características. La región topográfica en donde ocurrieron con más frecuencia estas lesiones fue la barbilla.

CONCLUSIONES: Se demuestra la importancia de la aparición de las lesiones de tipo acné o acneiformes en médicos que permanecen con equipo de protección personal durante sus jornadas laborales, a fin de emitir futuras recomendaciones para el cuidado de la piel durante la pandemia de SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: Acné; COVID-19; mascarillas; SARS-CoV-2.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the characteristics of the use of masks and features of acne lesions and acne-like eruptions, among doctors involved in various clinical settings.

MATERIALS AND METHODS: An observational, prospective, cross-sectional study was conducted from June to September 2020. The main tool of the study was a form designed with the Google forms platform, which has 17 items.

RESULTS: The responses of 150 participants from Mexico and Latin America were analyzed: 84 participants (56%) were female. The most frequent academic degree among the participants was Doctor of Medicine. The mask with the highest frequency of use was the N95 mask in 98 participants (65.3%); 84% of the participants presented typical acne lesions, nodules were the most frequent lesions, only 24 patients did not present characteristic lesions. The topographic region where these lesions most frequently occurred was the chin region.

CONCLUSIONS: The importance of the presence of acne and acne-like lesions in medical doctors who use personal protective equipment during their working hours is demonstrated, in order to issue future recommendations related to skin care during the SARS-CoV-2 pandemic.

KEYWORDS: Acne; COVID-19; Masks; SARS-CoV-2.

[1] Residente de primer año de Medicina Interna.
[2] Profesor titular del curso de Medicina Interna.
[3] Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Clínica Londres, Medicina Interna, Ciudad de México.

Recibido: 12 de enero 2021

Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia
Monserrat Ávila Becerril
monab_12@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ávila-Becerril M, García-Mendoza P, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Relación entre acné y el uso de mascarillas en médicos durante la pandemia de COVID-19. Med Int Mex 2022; 38 (2): 275-280.

ANTECEDENTES

El acné es una de las enfermedades de la piel más comunes que se observan en la práctica clínica. Principalmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la aparición de comedones abiertos o cerrados y lesiones inflamatorias, incluidas pápulas, pústulas o nódulos.[1]

El uso de mascarillas forma parte de las medidas de protección indispensables para limitar la transmisión de agentes que causan enfermedades respiratorias infecciosas, especialmente el coronavirus 19 (COVID-19). Actualmente la OMS recomienda el uso de mascarilla en los trabajadores de la salud cuando ingresan en las zonas clínicas para realizar todas sus actividades ordinarias.[2] La pandemia por SARS-CoV-2 genera la necesidad entre los médicos de permanecer con mascarilla durante largos periodos, provocando lesiones temporales y permanentes, entre ellas las similares al acné.

Actualmente se propone el término *maskne*, acrónimo de acné inducido por mascarilla,[3] acuñado durante la pandemia de COVID-19 y corresponde a una variante del acné de tipo mecánico, anteriormente asociado con los cascos o equipos de protección personal.[4]

El objetivo de este trabajo de investigación es conocer las características del uso de mascarillas entre doctores de diferentes contextos; el tipo usado con más frecuencia, el tiempo de uso y describir la frecuencia de aparición y características de las lesiones similares al acné por los participantes. Lo anterior con la finalidad de emitir posibles recomendaciones en el cuidado de la piel para el personal expuesto, ya que estas lesiones pueden afectar de forma importante la calidad de vida de quienes las padecen y ocasionar consecuencias a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, transversal, llevado a cabo por el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México, de junio a septiembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron: *1)* ser médico de cualquier grado académico; *2)* médicos que trabajaran en algún centro de salud, consultorio u hospital de México y Latinoamérica, tanto del medio privado como público; *3)* médicos que aceptaran participar en el estudio.

El criterio de exclusión fue que el participante no aceptara el uso de datos para fines estadísticos y como criterio de eliminación que no se completara el formulario.

La herramienta principal del estudio fue un cuestionario diseñado con la plataforma Google formularios (https://forms.gle/zk8DmcviibdwsN8W9), que cuenta con 17 reactivos; los primeros seis sobre datos demográficos y laborales (sexo, edad, lugar de trabajo, grado académico, principal área de trabajo); los siguientes cinco reactivos se plantearon para describir las características del uso de la mascarilla (tipo de mascarilla, horas de uso, frecuencia de cambio, regularidad de la higiene de manos); las tres siguientes sobre las características de las lesiones dermatológicas que pudieran manifestar (tipo de lesiones; comedones, pústulas, pápulas, la frecuencia de aparición y localización) y, por último, la opción de enviar una fotografía de las lesiones, además de la casilla de aceptación de uso de información de los datos emitidos por los participantes. Se agruparon y analizaron los datos, con la creación de gráficos con la hoja de cálculo de Google.

RESULTADOS

Se obtuvieron respuestas de 158 participantes de los que se excluyeron cuatro que no aceptaban el

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5168

consentimiento informado y se eliminaron cuatro con respuestas incompletas, con lo que quedó una muestra de 150 pacientes (**Cuadro 1**): 84 participantes (56%) eran mujeres. El grado académico más frecuente fue el de médico general, el lugar de trabajo principal fue el consultorio. La jornada laboral más frecuente entre los participantes fue de 5-8 horas al día, en donde el 75.3% de los encuestados usaba la misma mascarilla a lo largo de su periodo laboral.

En cuanto al tipo de mascarilla, la que tuvo mayor frecuencia de uso fue la mascarilla tipo N95 o similar, seguida de la mascarilla quirúrgica tricapa. Los otros tipos de equipo de protección personal utilizados fueron respiradores 3M, mascarilla de tela, careta snorkel y usos mixtos.

En cuanto a la autoevaluación del tipo de lesiones relacionadas con acné, el 84% de los participantes tuvo lesiones de tipo acné, los nódulos fueron las lesiones más frecuentes (**Cuadro 2**), seguidos de los comedones abiertos y cerrados, pústulas o pápulas y únicamente 24 participantes no manifestaron lesiones características de acné. La región topográfica más afectada fue la barbilla, seguida de la nariz, el pliegue nasolabial, el área perioral y las mejillas. **Figura 1**

DISCUSIÓN

El estudio descriptivo realizado demuestra que la mayoría de los participantes manifestaron lesiones en la piel típicas de acné, asociadas con el uso de mascarillas para la protección personal durante sus jornadas laborales. El daño en la piel generado por el *maskne* se debe a la oclusión folicular y está directamente relacionado con el estrés mecánico (presión, oclusión, fricción, cizallamiento) y la disbiosis del microbioma (calor, pH, humedad de los biofluidos).[4] Además, el uso de objetos extraños que obligan a manipular frecuentemente la cara, la predisposición a la humedad y la falta de higiene facial adecuada

Cuadro 1. Características generales de los participantes y del uso de mascarillas (n = 150)

Datos demográficos	Núm. (%)
Grupo de edad más frecuente: 20-29 años	
Sexo	
Femenino	84 (56)
Masculino	66 (44)
Grado académico	
Médico general	64 (43)
Médicos especialistas-subespecialistas	38 (25)
Médicos pasantes del servicio social	29 (19)
Médicos internos de pregrado	19 (13)
Lugar de trabajo	
Quirófano	1 (0.7)
Hospitalización	44 (29.3)
Consultorio	60 (40)
Mixto	45 (30)
Características del uso de mascarillas	
Tipo de mascarilla	
N95	98 (65.3)
Mascarilla quirúrgica	39 (26)
Mascarilla de tela	4 (2.7)
Respirador 3M	5 (3.3)
Uso mixto	2 (1.3)
Careta snorkel	2 (1.3)
Jornada laboral	
1-4 horas al día	15 (10)
5-8 horas al día	72 (48)
> 8 horas al día	63 (42)
Cambio de mascarilla por turno	
Una mascarilla en todo el turno	113 (75.3)
Dos mascarillas en todo el turno	35 (23.3)
Tres o más mascarillas en todo el turno	2 (1.3)
Regularidad de higiene de manos antes de colocar mascarilla	
Siempre	92 (61.3)
Casi siempre	40 (26.7)
Regularmente	15 (10)
Casi nunca	3 (2)

Cuadro 2. Características clínicas de las lesiones dermatológicas de tipo acné entre los participantes encuestados (n = 150)

Características clínicas	Núm. (%)
Lesiones dermatológicas	
Nódulos	91 (50.7)
Comedón cerrado	72 (48)
Comedón abierto	72 (48)
Pápulas y pústulas	47 (31.3)
Sin lesiones	24 (16)
Topografía	
Nariz, pliegue nasolabial y área perioral	71 (47.3)
Mejilla	66 (44)
Barbilla	76 (50.7)
Sin lesiones	24 (16)

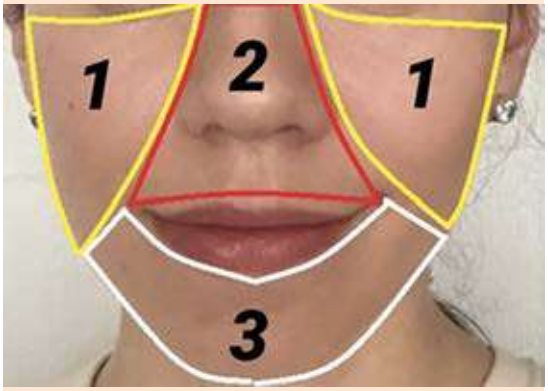

Figura 1. Regiones topográficas consideradas para el estudio.
1. Amarillo; mejillas. 2. Rojo; nariz, pliegue nasolabial y área perioral. 3. Blanco; barbilla.

son factores para tomar en cuenta, como se ha visto en otros estudios.[5,6]

Por las condiciones de la pandemia, se desarrolló el estudio usando una encuesta en línea que permitió la difusión por varios estados del país e incluso fuera de las fronteras, llegando a países aledaños, de esta forma se entabló la comunicación con los participantes y la posibilidad de evaluar las lesiones a través de documentación fotográfica enviada por los mismos. **Figura 2**

Las limitaciones del estudio radican en la falta de observación directa de las lesiones y la falta de documentación sobre padecimientos dermatológicos previos en los encuestados; como comenta Poletti, será necesario ahondar en la semiología de esta nueva variante, teniendo en cuenta la existencia de erupciones similares previas y, en tal caso, el tratamiento prescrito, los hábitos del cuidado de la piel (limpieza, hidratación, exfoliación) y si éstos han cambiado por algún motivo relacionado con la pandemia y los relacionados con la mascarilla (tipo, material, hábitos de uso, etc.). Asimismo, deben tomarse en cuenta los diagnósticos diferenciales para emitir el diagnóstico de *maskne* con rosácea, foliculitis (por *Pityrosporum* o bacterias gramnegativas), dermatitis perioral y otras erupciones acneiformes.[5]

Algunos otros estudios han relacionado el uso de equipo de protección personal y lesiones dermatológicas[6] y no solamente entre personal de salud, sino en la población en general;[7] sin embargo, este trabajo puede ser el preámbulo de un estudio más grande, incluso multicéntrico y analítico para documentar una relación causal significativa del equipo de protección personal y las lesiones de tipo acné o acneiformes.

No existen recomendaciones específicas en cuanto a la temporalidad de cambio de la mascarilla por lo OMS, solo se menciona que el reemplazo de la mascarilla debe realizarse cuando ésta se ensucia, humedece o deteriora, o si el trabajador de salud se la quita (por ejemplo, para comer o beber o para atender a un paciente).[2]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5168

Figura 2. Evidencia fotográfica proporcionada por los participantes. **A.** En el área de la mejilla se observan nódulos e hiperpigmentación posinflamatoria. **B.** Pápulas y pústulas en el área de la barbilla. **C.** Lesiones inflamatorias por acné mecánico en el área de la mascarilla (mejillas, barbilla y zona perioral).

El aumento de la humedad de la piel tiende a aumentar la adherencia entre la tela y la piel, así como la fricción, lo que resulta en molestias por el uso y lesiones. Por ello, aunque se ha demostrado que las fibras naturales absorben la humedad, tienen mayor saturación de líquidos, lo que aumenta la incomodidad y la sensación de pegajosidad (magnitud de pegajosidad acumulada); mientras que los textiles biofuncionales sintéticos tienen alto coeficiente de evaporación-enfriamiento y son resistentes al agua, lo que evita la propagación de biofluidos. Además, el alto número de hilos y las telas de tejido apretado tienen un factor de protección ultravioleta (UPF) más alto y minimizan la fricción entre el tejido y la piel,[8] aspectos a tomar en cuenta para la elección de mascarillas entre el personal de salud.

Las recomendaciones emitidas por la Asociación de la Academia Estadounidense de Dermatología, disponibles en su página de internet,[9] podrían adaptarse a las instituciones médicas, de tal forma que se prevenga la aparición de lesiones dermatológicas en el personal de salud, teniendo en cuenta que los médicos estaremos algunos años más inmersos en el contexto de esta pandemia.

Por último, se emiten recomendaciones, como optar por un material con la menor fricción posible, como mascarillas hechas con seda, el uso de un humectante adicional no graso en áreas de fricción, el uso de un detergente sintético (*syndets*) para la limpieza facial cuando se quite la mascarilla, además de la prescripción de fármacos, como el ácido salicílico de bajo porcentaje, para recuperar la hidratación y restaurar el equilibrio microbiómico.[3]

CONCLUSIONES

Este trabajo demuestra la importancia de las lesiones de la piel de tipo acné en médicos que permanecen con el equipo de protección personal, en este caso las mascarillas, durante sus jornadas laborales, sumado al tiempo que permanecen con ellas de manera extralaboral, a fin de emitir futuras recomendaciones para el cuidado de la piel durante la pandemia por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Stern M, et al. clinical guidelines for management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74 (5): 945-973. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037.
2. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293.
3. Poletti ED. Maskne, enfermedad esperable para sobrevivir. Dermatol Rev Mex 2020; 64 (5): 497-500.
4. Teo WL. Diagnostic and management considerations for "maskne" in the era of COVID-19. J Am Acad Dermatol 2021; 84 (2): 520-521. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.063.
5. Arenas R. Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. México: McGraw-Hill, 2015; 32 -33.
6. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol 2020; 82 (5): 1215-1216. 10.1016/j.jaad.2020.03.014.
7. Han C, Shi J, Chen Y, Zhang Z. Increased flare of acne caused by long time mask wearing during COVID 19 pandemic among general population. Dermatologic Therapy 2020; 33 (4): 1-3. https://doi.org/10.1111/dth.13704.
8. Tang K-PM, Chau K-H, Kan C-W, Fan J-t. 2018 Assessing the accumulated stickiness magnitude from fabric –skin friction: effect of wetness level of various fabrics. R Soc Open Sci 2018; 5: 180860. http://dx.doi.org/10.1098/rsos.180860.
9. American Academy of Dermatology Association. 9 ways to prevent face mask skin problems. American Academy of Dermatology Association. 2020. https://www.aad.org/public/everyday-care/skin-care-secrets/face/prevent-face-mask-skin-problems.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5168

Senovital®

Control a largo plazo

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

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

Indicaciones:

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

SENOV-01A-12
No. de entrada: 1233002020C1327

Cetus®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (2): 281-287.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5649

La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19

Hypoxemia as a risk factor for acute kidney injury in COVID-19.

Karla Gabriela Peniche-Moguel,[1] Jesús Salvador Sánchez-Díaz,[2] María Guadalupe De la Cruz-Rocha[1]

Resumen

OBJETIVO: Demostrar si en los pacientes con COVID-19 la hipoxemia es un factor de riesgo de lesión renal aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, analítico, efectuado del 1 de mayo al 30 de septiembre de 2020, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados en el servicio de urgencias de un centro médico de atención COVID-19 con los criterios de caso sospechoso de COVID-19 más tomografía de tórax con imágenes sugerentes; se clasificaron por el valor de creatinina sérica (CrS) en grupo 1, sin lesión renal aguda, y grupo 2, con lesión renal aguda.

RESULTADOS: Se reclutaron 105 pacientes. El grupo 1 incluyó 32 pacientes (30.5%) y el grupo 2, 73 (69.5%). La mediana de creatinina sérica al ingreso fue de 0.7 y 1.0 mg/dL en los grupos 1 y 2, respectivamente (p = 0.05). La mediana de PaO_2/FiO_2 al ingreso en el grupo 1 fue de 90 mmHg y en el grupo 2 de 105 mmHg (p = 0.76) sin encontrar asociación con lesión renal aguda de ingreso; la saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$) igual o mayor del 92% al momento de ingresar al servicio de urgencias mostró una correlación negativa con la aparición de lesión renal aguda (Pearson: -0.537, p = 0.04).

CONCLUSIONES: En la fase inicial de la COVID-19, la hipoxemia no es factor desencadenante de lesión renal aguda; sin embargo, la $SatO_2$ puede ser un marcador distractor de estabilidad respiratoria, ya que la hipoxemia persistente sería una condicionante más de la lesión renal aguda.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; hipoxemia; lesión renal aguda; saturación de oxígeno; creatinina; tomografía.

Abstract

OBJECTIVE: To demonstrate if in patients with COVID-19 hypoxemia is a risk factor of acute kidney injury.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional, retrospective, descriptive, analytical study was done from May 1st to September 30th, 2020, including patients over 18 years of age admitted to the emergency service of a COVID-19 care medical center with the criteria of a suspected case of COVID-19 plus chest tomography with suggestive images. They were classified by the serum creatinine (SCr) value: Group 1 (G1) without acute kidney injury and group 2 (G2) with acute kidney injury.

RESULTS: One hundred and five patients were recruited. G1 included 32 patients (30.5%) and G2 73 (69.5%). Median SCr at admission was 0.7 and 1.0 mg/dL for G1 and G2, respectively (p = 0.05). The median PaO_2/FiO_2 at admission for G1 was 90 mmHg and for G2 105 mmHg (p = 0.76) without finding association with admission acute kidney injury; arterial oxygen saturation ($SatO_2$) equal or higher than 92% to the moment of admission to the emergency department presented a negative correlation for the development of acute kidney injury (Pearson: -0.537, p = 0.04).

CONCLUSIONS: In the initial phase of COVID-19, hypoxemia is not a triggering factor for acute kidney injury; however, $SatO_2$ can be a distracting marker of respiratory stability since persistent hypoxemia would be one more conditioning of acute kidney injury.

KEYWORDS: COVID-19; Hypoxemia; Acute kidney injury; Oxygen saturation; Creatinine; Tomography.

[1] Medicina Interna, IMSS
[2] IMSS
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, IMSS, Veracruz, México.

Recibido: 28 de abril 2021

Aceptado: 5 de junio 2021

Correspondencia
Karla Gabriela Peniche Moguel
gabrielapenichemd@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Peniche-Moguel KG, Sánchez-Díaz JS, De la Cruz-Rocha MG. La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19. Med Int Mex 2022; 38 (2): 281-287.

ANTECEDENTES

La pandemia por SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) se ha convertido en un hito en la historia moderna de la humanidad; la manifestación clínica tan variada y su evolución insidiosa hacen a esta enfermedad aún más peligrosa y de difícil predicción. El SARS-CoV-2 es un virus emergente que actualmente ocupa la atención y prioridad de la salud pública mundial, es el agente etiológico de la COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), una enfermedad cuyo órgano blanco de afección es el endotelio vascular, la vía respiratoria es la puerta de entrada a su huésped para desencadenar la fisiopatología.[1,2,3] La neumonía es la manifestación clínica respiratoria más temida durante la historia natural (aún no terminada de contar) de la COVID-19, puede cursar desde una forma leve hasta una variedad más crítica que concluya en síndrome de dificultad respiratoria aguda con insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia severa y resistente al uso de ventilación mecánica invasiva, disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte.[4,5] Se han identificado factores de riesgo que inciden de manera directa en la progresión de la enfermedad, incluso se han formado puntajes de pronóstico con variables, como la edad, el sexo, la existencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedades cardiovasculares, cuya presencia agrava el pronóstico del paciente.[6,7] Asimismo, la lesión renal aguda en COVID-19 tiene un mecanismo multifactorial, en donde inicialmente la viremia juega un papel primordial en la génesis de la lesión renal aguda y posteriormente el estado proinflamatorio de la respuesta inmunitaria del huésped mediado por la IL-6 (interleucina 6) pudiera perpetuarla coadyuvado con el estado protrombótico y la lesión endotelial sistémica.[8,9,10] La hipoxemia resistente al uso de oxígeno suplementario invariablemente conducirá a la hipoxia tisular y daño mitocondrial irreversible, por lo que la identificación de la hipoxemia y la aplicación temprana del tratamiento con oxígeno suplementario podría ser una estrategia para reducir el efecto en la incidencia de la lesión renal aguda en COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte transversal, retrospectivo, descriptivo, analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados en el servicio de urgencias de un solo centro médico de atención COVID-19 que cumplieron con la definición operacional de "caso sospechoso de COVID-19" más estudio de tomografía simple de tórax con imágenes sugerentes de COVID-19 o PCR positiva para SARS-CoV-2, en el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 30 de septiembre de 2020. Se revisaron los expedientes médicos de los pacientes identificados para obtener las variables demográficas, hemodinámicas, gasométricas y bioquímicas al momento de ingresar al servicio de urgencias; se identificó a través de la historia clínica registrada en el expediente médico el consumo de medicamentos previos a la hospitalización, así como las comorbilidades previas, incluida la enfermedad renal crónica. Se clasificó a los pacientes de acuerdo con el valor de creatinina sérica de ingreso al servicio de urgencias en: *Grupo 1:* sin lesión renal aguda y *Grupo 2* con lesión renal aguda (creatinina sérica igual o mayor de 1 mg/dL). Se identificaron las variables en cada grupo y se buscó la asociación entre el valor de hipoxemia y la existencia de lesión renal aguda al ingreso al servicio de urgencias. Se dio seguimiento a las variables bioquímicas y gasométricas durante su estancia en el servicio hasta el desenlace del paciente (defunción o ingreso a hospitalización COVID o UCI COVID). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica y se eliminaron los pacientes con expedientes médicos incompletos. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial para las características generales de la población.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5649

Las variables categóricas se analizaron con χ^2 y prueba exacta de Fisher, las variables continuas con prueba t de Student. Se usó U de Mann-Whitney para variables de distribución anormal. Se identificó la asociación entre la hipoxemia y la presencia de lesión renal aguda. Las asociaciones se analizaron con la correlación de Pearson (distribución normal) y Spearman (distribución anormal) de acuerdo con el caso. Para todo se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$. Se usó el programa SPSS versión 23.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 111 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 4 pacientes por padecer enfermedad renal crónica agudizada y 2 se eliminaron por tener expedientes incompletos, quedando 105 pacientes para el análisis estadístico; el 59% (n = 62) correspondió al sexo masculino. El promedio de edad fue de 60 años con intervalo de 50 a 66 años. La comorbilidad más frecuente de los pacientes fue la diabetes mellitus tipo 2 con el 41.9% de la población total (43 pacientes) seguida de hipertensión arterial sistémica con el 35.2% (37 pacientes). El 35.6% de la población (26 pacientes) requirió soporte ventilatorio invasivo a su llegada al servicio de urgencias, 17 pacientes (16.2%) fallecieron durante su estancia en el servicio de urgencias, el 7% ingresó a terapia intensiva y el 77% restante ingresó a sala de hospitalización COVID.

El grupo 1 (sin lesión renal aguda) incluyó 32 pacientes (30.4%) y el grupo 2 (con lesión renal aguda) incluyó 73 (69.5%) pacientes. La mediana de creatinina sérica al ingreso fue de 0.7 mg/dL (0.7-0.8) y 1.0 mg/dL (0.8-1.4) en los grupos 1 y 2, respectivamente (p = 0.05). En el grupo 1 hubo 20 hombres (62.5%) y 12 mujeres (37.5%), mientras que en el grupo 2 hubo 42 hombres (57.5%) y 31 mujeres (42.5%). La mediana de edad fue de 62 ± 10.0 y 57 ± 10.6 años en los grupos 1 y 2, respectivamente. La diabetes mellitus tipo *2* estuvo presente en 15 pacientes en el grupo 1 y en 28 pacientes en el grupo 2, la hipertensión arterial sistémica en 12 pacientes en el grupo 1 y en 25 pacientes en el grupo 2; otras comorbilidades detectadas fueron cardiopatía isquémica crónica en 5 pacientes (4.8%) y enfermedades con inmunodepresión crónica en 7 pacientes. En promedio, la permanencia de los pacientes en el servicio de urgencias fue de 12 horas, posteriormente se ingresaba a hospitalización COVID, UCI COVID o fallecimiento en el servicio (**Cuadro 1**). La mortalidad en el grupo fue del 3% y del 21.9% en el grupo 2.

Variables bioquímicas de lesión renal aguda y ácido base al ingreso al servicio de urgencias

Al clasificar a los pacientes de acuerdo con el valor de la creatinina, destacó para el grupo 1 la mediana de 0.7 mg/dL (rango intercuartílico [RIQ] 0.7-0.8 mg/dL) y para el grupo 2 de 1 mg/dL (RIQ 1.1-1.4 mg/dL) con urea de 24.5 mg/dL (RIQ 19.65-31.00 mg/dL) en el grupo 1 y de 40 mg/dL (RIQ 27-66 mg/dL) en el grupo 2 ($p \leq 0.05$). El valor de pH (grupo 1: 7.43 y grupo 2: 7.40), bicarbonato (grupo 1: 28 y grupo 2: 22) y déficit de base (grupo 1: -1.9 y grupo 2: -3.8) resultaron con significación estadística entre ambos grupos al llegar al servicio de urgencias. **Cuadro 2**

Variables de oxigenación al ingreso al servicio de urgencias de acuerdo con la ausencia o presencia de lesión renal aguda

Al momento de ingresar al servicio de urgencias se observó que los pacientes del grupo 2 tenían valores de saturación arterial de oxígeno periférica ($SatO_2$) más baja comparada con el grupo 1, esto con mediana del 86% con RIQ de 78-92% y mediana de 92% con RIQ de 90-96%, respectivamente, con significación estadística (p = 0.05). Lo mismo referente al valor de la $SatO_2$ a las 12

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

	Lesión renal aguda		
	Grupo 1, no N = 32	Grupo 2, sí N = 73	Total N = 105 (%)
Masculino	20	42	62 (59)
Femenino	12	31	43 (41)
Edad, años (intervalo)	62 (52-67)	57 (50-66)	60 (50-66)
Días de evolución (intervalo)	5 (4-7)	6 (4-10)	6 (4-8)
Diabetes mellitus tipo 2	15	28	43 (41.9)
Hipertensión arterial sistémica	12	25	37 (35.2)
Cáncer	1	4	5 (4.8)
Cardiopatía	3	2	5 (4.8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	2	2 (1.9)
Inmunodeprimido	2	5	7 (6.7)
Vasopresor	1*	23*	24 (22.9)
Ventilación mecánica invasiva	1*	26*	27 (25.7)
Traslado a cuidados críticos	0	7	7 (6.7)
Defunción	1*	16*	17 (16.2)

Los valores de las variables dicotómicas/cualitativas se presentan como n (%).
* diferencia significativa entre grupos con $p < 0.05$.

horas de estancia en urgencias con mediana del 76% (RIQ 64-88) en el grupo 1 y mediana del 67% (RIQ 54-88) en el grupo 2 con p = 0.05 para ambas situaciones. Sin embargo, el presión arterial de oxígeno (PaO_2) no mostró significación estadística al comparar la mediana del grupo 1 de 70 mmHg (RIQ 60-150 mmHg) y 80 mmHg en el grupo 2 (RIQ 50-120 mmHg; p = 0.95). Similar situación ocurrió con la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en el grupo 1 con mediana de 35 mmHg (RIQ 30-39 mmHg) y en el grupo 2 con mediana de 36 mmHg (32-46 mmHg; p = 0.82). Al comparar la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), la mediana en el grupo 1 fue del 95% (RIQ 21-100%) y en el grupo 2 la mediana fue del 80% (RIQ 40-100%) con valor p = 0.76. A valorar la hipoxemia de los pacientes de acuerdo con la relación PaO_2/FiO_2 no resultó con significación estadística para la aparición de lesión renal aguda en esta población, ya que la mediana de ingreso en el grupo 1 fue de 90 mmHg (RIQ 78-252 mmHg) y en el grupo 2 de 105 mmHg (RIQ 72-171 mmHg; p = 0.76), lo que indicaría un valor totalmente influido o modificable por la acción terapéutica ejercida en el paciente a través de la FiO_2 que recibiera el paciente. **Cuadro 2**

Otras variables bioquímicas al ingreso al servicio de urgencias de acuerdo con la ausencia o existencia de lesión renal aguda

Al analizar los marcadores bioquímicos de inflamación sistémica considerados en esta enfermedad, destacó el dímero D mayormente elevado en los pacientes con lesión renal aguda al ingreso al servicio de urgencias en comparación con los pacientes sin lesión renal aguda: grupo 2 con mediana de 724 µg/mL (RIQ 369-1280) y mediana de 4.9 µg/mL (RIQ 4.9-171.0) en el grupo 1 con valor de $p \leq 0.05$. Lo que abriría la línea de investigación hacia una posible

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5649

participación microtrombótica en la causa de la lesión renal aguda por COVID-19. **Cuadro 2**

Factores asociados con la aparición de lesión renal aguda

La hipoxemia definida a través de la relación PaO_2/FiO_2 al ingreso al servicio de urgencias no resultó con asociación para la existencia de lesión renal aguda (grupo 2; Phi Pearson 0); sin embargo, la saturación arterial de oxígeno igual o mayor al 92% al momento de ingresar al servicio de urgencias tuvo una correlación negativa para la aparición de lesión renal aguda (Pearson: -0.537, p = 0.04), es decir, a mayor $SatO_2$ por arriba de 92%, menor valor de creatinina sérica.

La saturación de oxígeno al ingreso se observó como una variable independiente de protección contra lesión renal aguda. Al obtener la variable de saturación arterial de oxígeno al ingreso como predictor independiente se construyó una curva de *receiver operating characteristics* (ROC) con el fin de obtener su desempeño en la detección de ausencia de lesión renal aguda, la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.72 (intervalo de confianza al 95%: 0.62-0.81) con significación estadística ($p < 0.01$).

DISCUSIÓN

El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, dando como resultado vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios; esta susceptibilidad surge de la relación vascular-tubular en la médula renal donde la presión parcial de oxígeno es baja, incluso en un estado basal, haciéndolos más vulnerables a la disminución del flujo sanguíneo renal; el estado proinflamatorio que

Cuadro 2. Variables de oxigenación y bioquímicas

	Lesión renal aguda		Total N = 105
	Grupo 1, no N = 32	Grupo 2, sí N = 73	
Creatinina de ingreso (mg/dL)	0.7 (0.7-0.8)*	1.00 (1.1-1.4)*	0.9 (0.7-1.2)
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	13 (10-18)*	22 (14-32)*	18 (13-32)
Urea (mg/dL)	24.5 (19.65-31.00)*	40.00 (27.00-66.00)*	32.00(25.00-62.00)
Creatinina a las 12 horas (mg/dL)	0.8 (0.75-0.9)*	1.3 (1.1-2.0)*	1.1 (0.9-1.5)
Dímero D (µg/mL)	4.9 (4.9-171.0)*	724.00 (369.0-1280.0)*	505.6 (78.0-1204.0)
pH	7.43 (7.41-7.48)*	7.40 (7.32-7.46)*	7.42 (7.35-7.47)
Déficit de base	-1.90 (-0.75 -3.90)*	-3.8 (-2.2 -7.0)*	-3.5 (-1.8 -6.5)
Bicarbonato (mmol/L)	28.00 (23.45-30.65)*	22.40 (19.00-26.00)*	24.00 (20.00-27.00)
Saturación arterial de O_2 al ingreso	92 (90-96)*	86 (78-92)*	87 (80-94)
Presión arterial de O_2 (mmHg)	70 (60-150)	80 (50-120)	70 (50-125)
Presión de CO_2 (mmHg)	35 (30-39)	36 (32-46)	36 (31-42)
Fracción inspirada de O_2 (%)	95 (21-100)	80 (40-100)	85 (40-100)
PaO_2/FiO_2	90 (78-252)	105 (72-171)	93 (78-220)

Los valores se muestran como mediana (rango intercuartilar).
* diferencia entre grupos con $p< 0.05$.
O_2: oxígeno; CO_2: dióxido de carbono; PaO_2/FiO_2: relación presión arterial de oxígeno y presión arterial de dióxido de carbono.

condiciona la infección por SARS-CoV-2 es el escenario perfecto para condicionar lesión renal aguda y a esta situación se adicionaría el factor de hipoxemia e hipoxia tisular condicionada por la insuficiencia respiratoria aguda.[11,12,13]

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda inducida por el SARS-CoV-2 es esencialmente el suministro de oxígeno a través de la ventilación mecánica invasiva (VMI) o de dispositivos no invasivos, como las cánulas de alto o bajo flujo de acuerdo con el contexto clínico del paciente; la hipoxemia identificada a través de la relación PaO_2/FiO_2, la estadificación correcta y la prontitud del tratamiento podrían ser herramientas para disminuir la incidencia o progresión de la lesión renal aguda condicionada por el estado inflamatorio;[14,15] en nuestro estudio no encontramos asociación entre el valor de la relación PaO_2/FiO_2 y la existencia de lesión renal aguda (Pearson = 0) al momento de llegar al servicio de urgencias, por lo que se consideraría que la lesión renal aguda es resultado de la tormenta inflamatoria condicionada por el virus más que por el valor de PaO_2 al menos en las primeras etapas de la enfermedad; en la bibliografía hay la correlación entre menor PaO_2/FiO_2 y mayor concentración de IL-6 de -0.6 (p = 0006).[16] En nuestro estudio la presión arterial de oxígeno al ingreso hospitalario analizada como variable independiente para la presencia de lesión renal aguda tampoco mostró asociación con esta última; sin embargo, la saturación arterial de oxígeno mostró una correlación negativa, es decir, valores de $SatO_2$ por arriba del 92% se asocian con menor valor de creatinina sérica, lo que conllevaría al estudio de esta variable como factor protector o factor de riesgo para su existencia o progresión.[17] La alcalosis respiratoria aguda es el trastorno ácido base inicial en los pacientes con COVID-19, dando lugar a un valor de saturación de oxígeno aparentemente normal, pero con hipoxemia.[18] En nuestro estudio pudimos validar este dato al encontrar a la saturación arterial de oxígeno como un marcador más fidedigno asociado con la lesión renal aguda. La relación entre la saturación arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (SaO_2/FiO_2) es una variable que se usó como subrogado ante la ausencia de una gasometría para la obtención de la presión arterial de oxígeno y el cálculo de la PaO_2/FiO_2, porque podría ser una herramienta prometedora para la asociación o correlación de lesión renal aguda.[19,20]

CONCLUSIÓN

La hipoxemia no es un factor desencadenante de lesión renal aguda por SARS-CoV-2, al menos en las fases iniciales del cuadro clínico de COVID-19, en donde el estado proinflamatorio de la sepsis condicionado por este virus, el estado protrombótico y la lesión endotelial jugarían un papel protagónico; sin embargo, la hipoxemia persistente invariablemente condicionará hipoxia tisular y podría perpetuar o agravar la lesión renal aguda. La saturación arterial de oxígeno puede ser un marcador distractor de estabilidad respiratoria, por lo que la presión arterial de oxígeno obtenida a través de una gasometría arterial es y será el valor indiscutible para la toma de decisiones. Debemos recordar que la deuda de oxígeno (hipoxemia persistente) no perdona a la mitocondria humana.

REFERENCIAS

1. Dae-Gyun, Hye-Jin S, Mi-Hwa K, Sunhee L, Hae-Soo K, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol 2020; 30 (3): 313-324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
2. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. JAMA 2020. DOI:10.1001/jama.2020.17052.
3. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. Diagnosis 2020; 7: 91-96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5649

4. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care 2020; 24 (1): 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.
5. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive Care Med. 2020; 46 (4): 654-672. DOI: 10.1007/s00134-019-05869-7.
6. Nadim M, Forni L, Mehta R, Connor M, Liu K, Ostermann M. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol 2020; 16 (12): 747-764. DOI: 10.1038/s41581-020-00356-5.
7. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020; 46 (7): 1339-1348. DOI: 10.1007/s00134-020-06153-9.
8. Shaikh S, Matzumura Umemoto G, Vijayan A. Management of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. Adv Chronic Kidney Dis 2020; 27 (5): 377-382. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.08.002.
9. Ayad S, Elkattawy S, Ejikeme C, Al-Nasseri A, Reddy A. Acute renal failure in a patient with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Cureus 2021; 13 (2): e13406. DOI: 10.7759/cureus.13406.
10. Haadi A, Almas T, Nabeel AR, Chan JC, Al-Awaid AH, Niaz MA, Gurmail-Kaufmann G. Damage to the waterworks: COVID-19 and the kidneys. Ann Med Surg (Lond) 2021; 64: 102223. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102223.
11. Kellum J, Nadim M, Forni L. Sepsis-associated acute kidney injury: is COVID-19 different? Kidney Int 2020; 98 (6): 1370-1372. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.009.
12. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med 2012; 367: 2505-2514. DOI: 10.1056/NEJMct1206045.
13. Kellum J, Till J, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. Nephrol Dial Transplant 2020; 35 (10): 1652-1662.
14. Stasi A, Castellano G, Ranieri E, Infante B, Stallone G, Gesualdo L, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Immune dysfunction and implications in kidney failure. J Clin Med 2020; 9 (12): 4057. DOI: 10.3390/jcm9124057.
15. Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. J Inflamm (Lond) 2020; 17: 33. DOI: 10.1186/s12950-020-00263-3.
16. Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute kidney injury in COVID-19: The Chinese experience. Semin Nephrol 2020; 40 (5): 430-442. DOI:10.1016/j.semnephrol.2020.09.001.
17. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. Clin Kidney J 2020; 13 (4): 494-499. DOI: 10.1093/ckj/sfaa149.
18. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. Respir Res 2020; 21 (1): 198. DOI: 10.1186/s12931-020-01462-5.
19. Sanz F, Dean N, Dickerson J, Jones B, Knox D, Fernández-Fabrellas E, et al. Accuracy of PaO_2/FiO_2 calculated from SpO_2 for severity assessment in ED patients with pneumonia. Respirology 2015; 20 (5): 813-8. DOI: 10.1111/resp.12560.
20. Gadrey SM, Lau CE, Clay R, Rhodes GT, Lake DE, Moore CC, et al. Imputation of partial pressures of arterial oxygen using oximetry and its impact on sepsis diagnosis. Physiol Meas 2019; 40 (11): 115008. DOI: 10.1088/1361-6579/ab5154.

Gantena®

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente

los niveles de colesterol en sangre

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la **primera causa de muerte en el mundo** y el factor común son los niveles elevados del colesterol LDL.

Consulte la IPP

No. de entrada: 213300202C3002

GANT-01A-20 banner corto

Cetus®

Senosiain®

Revisión sistemática
Med Int Méx 2022; 38 (2): 288-321.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario

COVID-19: prevention, diagnosis and treatment. Recommendations of a multidisciplinary group.

Federico Javier Ortiz-Ibarra,[1] Jesús Abraham Simón Campos-Campos,[2] Alejandro Macías-Hernández,[3] Juan Carlos Anda-Garay,[4] Jesús Vázquez-Cortés,[5] Jorge García-Méndez,[6] Patricia Volkow-Fernández,[7] Patricia Cornejo-Juárez,[8] Mario González-Rivera,[9] Jorge Antonio Aldrete-Velasco,[10] Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos,[11] Alfredo Arias-Luna[11]

[1] Infectólogo pediatra, subdirector médico, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México, México.
[2] Médico internista, inmunólogo y reumatólogo, investigador en el Hospital Agustín O'Horán. C.E.O. Köhler and Milstein Research.
[3] Médico internista e infectólogo, catedrático en la Universidad de Guanajuato, México.
[4] Médico internista, jefe del servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.
[5] Neumólogo, presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.
[6] Médico infectólogo.
[7] Infectóloga, adscrita al Instituto Nacional de Cancerología, profesora titular de la especialidad en Infectología, Ciudad de México.
[8] Infectóloga, jefa del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[9] Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, especialista en laboratorio de la University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.
[10] Médico internista, académico de número de la Academia Mexicana de Cirugía, compilador de la Guía.
[11] Médico cirujano, editor médico.

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por SARS-CoV-2, causante de la COVID-19 ha impactado al mundo entero debido a su extensa y rápida propagación. En los dos últimos años se han confirmado más de 412 millones de casos, con más de 5.8 millones de muertes, hasta el 14 de febrero del 2022.

OBJETIVO: Integrar una serie de recomendaciones basadas en el mejor nivel de evidencia en prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, incluidas sus nuevas variantes.

METODOLOGÍA: Revisión de diferentes guías internacionales y de artículos recientes publicados en revistas con revisión por pares. Emitir recomendaciones con base en el nivel de evidencia y grado de recomendación establecidos por las guías de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Los autores analizaron los artículos seleccionados y, con base en su experiencia, resumieron lo más relevante para cumplir con los objetivos de estas recomendaciones.

RESULTADOS: Se encontraron 200 artículos de los que solo se seleccionaron 124 que cumplieron los requisitos para identificar el nivel de evidencia y grado de recomendación.

CONCLUSIONES: La prevención mediante vacunación sigue siendo la mejor herramienta para poder establecer mecanismos de protección contra el virus y disminuir sustancialmente las hospitalizaciones y la mortalidad asociadas. Si bien la vacunación homóloga es aún el patrón de referencia aceptado, hay que considerar la eficacia de los esquemas heterólogos para evitar la hospitalización y la mortalidad. Los anticuerpos monoclonales, como sotrovimab, tienen actividad en contra de la variante Ómicron y la molécula AZD7442 que ha demostrado una alta eficacia para prevenir la COVID-19 sintomática en condiciones de pre y posexposición.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; vacunación; México.

Abstract

BACKGROUND: SARS-CoV-2 infection, which causes COVID-19, has impacted the entire world due to its extensive and rapid spread. In the last two years, more than 412 million cases have been confirmed, with more than 5.8 million deaths, as of February 14, 2022.

OBJECTIVE: Integrate a series of recommendations based on the best level of evidence in prevention, diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection, including its new variants.

METHODOLOGY: Review of different international guidelines and recent articles published in peer-reviewed journals. Issue recommendations based on the level of

Recibido: febrero 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia
Jorge Aldrete Velasco
draldretej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ortiz-Ibarra FJ, Campos-Campos JAS, Macías-Hernández A, Anda-Garay JC, Vázquez-Cortés J, García-Méndez J, Volkow-Fernández P, Cornejo-Juárez P, González-Rivera M, Aldrete-Velasco JA, Enríquez-Ramos MS, Arias-Luna A. COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario. Med Int Méx 2022; 38 (2): 288-321.

evidence and degree of confirmation established by the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The authors analyzed the selected articles and, based on their experience, summarized the most relevant to meet the objectives of these recommendations.

RESULTS: 200 articles were found, of which only 124 were selected that met the requirements to identify the level of evidence and degree of recommendation.

CONCLUSIONS: Prevention through vaccination continues to be the best tool to establish protection mechanisms against the virus and substantially reduce hospitalizations and associated mortality. Although homologous vaccination is still the accepted reference pattern, the efficacy of heterologous schemes to avoid hospitalization and mortality must be considered. Monoclonal experiments, such as sotrovimab, have activity against the Ómicron variant and the AZD7442 molecule that have shown high efficacy in preventing symptomatic COVID-19 in pre- and post-exposure conditions.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccination; Mexico.

COVID-19. De la cepa Alfa a la Ómicron. Lecciones aprendidas y qué se vislumbra para el futuro cercano

En el trascurso de los últimos 20 años se han observado tres brotes importantes del virus coronavirus: síndrome respiratorio agudo severo (SARS), síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el SARS-CoV-2 identificado en diciembre del 2019 en Wuhan, China. Casi tres meses después la Organización Mundial de la Salud declaró la propagación pandémica de este SARS-CoV-2 y la enfermedad se denominó COVID-19.[1]

Virología del coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae: se trata de ARN-virus encapsulados, de sentido positivo y de una sola hebra. Existen cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. De ellos, los dos primeros son capaces de afectar a seres humanos y murciélagos, y los segundos predominantemente a las aves.[1]

La estructura genética está compuesta por una cadena de ARN que contiene 14 sitios de lectura y se divide en: 16 genes de proteínas no estructurales, 4 genes estructurales que codifican las proteínas *spike* (S), de envoltura (E), de membrana (M) y de nucleocápside (N) y, finalmente, otros genes accesorios.[2]

Las mutaciones suceden de manera espontánea durante los procesos de la replicación viral.[3] Para su replicación, los virus ARN utilizan una ARN-polimerasa que es intrínsecamente propensa a cometer errores[4] que suceden, incluso en 10^{-6}-10^{-4} sustituciones por nucleótido por cada célula infectada.[5] En la mayor parte de los casos el destino de estas mutaciones está determinado por la selección natural: las que confieren una ventaja competitiva respecto de la replicación viral, la trasmisión o la virulencia tenderán a incrementar su incidencia y prevalencia. Las variaciones que, por el contrario, provoquen que el virus sea menos resistente a diferentes estímulos o que sea menos trasmisible, es más probable que tiendan a desaparecer.[4] Por ejemplo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 solo comparten alrededor de 75 a

80% de su genoma.[6] De entre las diferencias o mutaciones destacan las que han producido cambios estructurales relacionados con la unión y fusión del virus a las células hospederas y que confieren al SARS-CoV-2 una mayor estabilidad y trasmisibilidad,[7] lo que explica, en parte, las grandes diferencias en el comportamiento epidemiológico de estas dos enfermedades.

Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2

Puesto que existe una percepción errónea de que todas las mutaciones producen variantes más graves o contagiosas es preciso definir a qué se refiere cada uno de los siguientes términos:[3,8]

- **Mutación**: es la sustitución puntual de un aminoácido; por ejemplo, la sustitución de ácido aspártico por glicina en la posición 614 de la glucoproteína *spike*.
- **Linaje:** es un grupo de virus relacionados con un ancestro en común. Existen tres sistemas de nomenclatura: GISAID, Nexstrain y Pango, cada una con diferente metodología.
- **Variante**: es un cambio en el genoma del virus que puede contener una o más mutaciones y que modifica su fenotipo. Una variante puede tener diversos linajes. De acuerdo con la OMS, se denominan consecutivamente según su descubrimiento con las letras del alfabeto griego.

Variantes de SARS-CoV-2

Para fines epidemiológicos, las variantes de SARS-CoV-2 se clasifican en variantes de interés, de preocupación, bajo vigilancia y previamente vigiladas (VOI, VOC, VUM y FMV, respectivamente, por sus siglas en inglés).[8] Estas clasificaciones no son estáticas, sino que están sujetas a cambios conforme se modifica la epidemiología y se avanza en el conocimiento de esta enfermedad.

Variante Alfa: se detectó por primera vez en septiembre del 2020 en el Reino Unido y se convirtió en la variante dominante en menos de dos meses;[9] se demostró una tasa de reproducción incluso hasta 90% más alta y una mortalidad incluso hasta de 60% mayor que la variante original.[10] En la actualidad, algunas agencias, como el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, la han reclasificado como una FMV, porque su coexistencia se vio claramente disminuida luego de la emergencia de la variante Delta.[11]

Variante Beta (linaje B.1.351): primero se identificó en Sudáfrica, en septiembre del 2020. Se clasificó como VOC al demostrar su asociación con un OR de 3.6 para hospitalización por COVID-19 grave,[12] y que la eficacia de la vacunación se veía mermada ante esta variable.[13]

Variante Gamma (linaje P.1): VOC (variantes preocupantes) a partir de la identificación de los primeros casos en Brasil, en diciembre del 2020, ha tenido mutaciones en la proteína S que permiten una mayor unión con el receptor ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2), lo que le confiere una mayor trasmisibilidad.[14] El OR para hospitalización y admisión a una unidad de cuidados intensivos es de 2.6 y 2.2, respectivamente.[12] Además, tiene una menor neutralización por anticuerpos naturales e inducidos por la vacunación.[15]

Variante Delta (linaje B.1.617.2): se trata de una variante identificada por primera vez en diciembre del 2020 en India.[11] Es una variante con trasmisibilidad de hasta 115% más, comparada con la variante inicial.[16] Asimismo, el riesgo de admisión hospitalaria se incrementó en 85% con esta variante.[17] El efecto de la vacunación parece tener también disminución en su efectividad

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

respecto de otras variantes, aunque se mantiene cerca del 85%.[18]

Ómicron y sus variantes: después de su identificación en Sudáfrica, en noviembre del 2021, la variante de SARS-CoV-2 Ómicron (B.1.1.529) se ha posicionado como la de mayor relevancia clínica en las últimas semanas: desplazó a la variante Delta (B.1.617.2) para ubicarse en la de circulación predominante.[19,20,21] Debido a la alta cantidad de mutaciones en la secuencia de la glicoproteína S (más de 30), la variante Ómicron fue objeto de preocupación epidemiológica, en virtud de la posibilidad de que las mutaciones confirieran un efecto funcional en la capacidad de trasmisión y la severidad en la población. A lo anterior se sumaron cambios estructurales importantes en la glicoproteína S que podrían tener una repercusión negativa en la eficacia de las vacunas, al disminuir la afinidad de los anticuerpos generados en la respuesta inmunitaria.[22] No obstante, aún con una cantidad de datos insuficiente respecto a la capacidad de trasmisión y severidad de Ómicron, ciertos estudios han encontrado un mayor grado de trasmisión, aunque con menos severidad, riesgo hospitalario y mortalidad, en comparación con la variante Delta.[23,24]

La circulación mundial de la variante Ómicron favoreció el desarrollo de un linaje constituido por diferentes subvariantes del virus que difieren considerablemente en las mutaciones encontradas en su secuencia y que podrían tener diferentes repercusiones en la población. Es así como se han secuenciado y clasificado tres principales subvariantes: BA.1, BA.2 y BA.3.

1. *Subvariante BA.1* (B.1.1.529.1): se considera la variante original de Ómicron dentro del linaje; en la actualidad se encuentra en más de 130 países.[25] En contraste con otras variantes del virus, ésta parece tener mayor nivel de preferencia por la vía respiratoria superior, lo que pudiera conferirle una ventaja en la capacidad de trasmisión.[26] Sin embargo, la infección por Ómicron pudiera estar asociada con menor severidad. En la investigación de Wolter y colaboradores, quienes recolectaron la información de más de 11,000 casos de la variante Ómicron en Sudáfrica, se encontró que las infecciones asociadas con la variante Ómicron tenían probabilidades significativamente más bajas de requerir hospitalización.[27] De acuerdo con estudios preliminares, la efectividad de las vacunas en la prevención de necesidad de requerir hospitalización parece mantenerse de forma considerable (aunque significativamente reducida) en comparación con la variante Ómicron. Collie y su grupo hicieron una estimación de la efectividad de la vacuna BNTI62b2 en Sudáfrica contra la variante Ómicron y obtuvieron 70% durante el periodo de auge.[28]

2. *Subvariante BA.2* (B.1.1.529.2): en comparación con la subvariante original tiene menor cantidad de información respecto de la subvariante BA.2, aunque esta última ha atraído una cantidad de atención considerable. En la actualidad, esta variante se ha encontrado al menos en 70 países, con más de 55 mil casos.[25] En contraste con la subvariante BA.1, la BA.2 no contiene la deleción His69_Val70del en su secuencia, por lo que el método de falla de objetivo del gen S (o SGTF por sus siglas en inglés) no puede usarse para su identificación.[24,29] La subvariante BA.2 ha mostrado, recientemente, ser un virus potencialmente más contagioso que la subvariante original; se le reconoce, también, como Ómicron sigiloso (o *stealth Omicron*). De acuerdo con el *Statens Serum Institut* de Dinamarca y el equipo de Lyngse y colaboradores, la variante BA.2 tiene mayor capacidad

de trasmisión que la variante BA.1 en personas no vacunadas. Sin embargo, los análisis iniciales no han mostrado diferencia en cuanto a hospitalizaciones y aún no existe investigación en torno a una disminución en la efectividad de las vacunas, lo que podría reflejar una buena noticia por una respuesta similar de las vacunas a la cepa Ómicron original.[30,31,32]

3. *Subvariante BA.3* (B.1.1.529.3). A principios del mes de febrero se secuenció por primera vez una nueva subvariante (BA.3), con 33 mutaciones dentro de la glicoproteína espícula. Hasta la fecha, esta variante se ha encontrado en al menos 16 países, con poco más de 280 casos.[25] Debido a la poca cantidad de casos no se dispone de información preliminar en torno a la severidad de la subvariante, o si ésta afecta la eficacia de las vacunas contra COVID. Desingu y su grupo encontraron que la pérdida de seis mutaciones en la variante BA.1, o la falta de mutaciones obtenidas por BA.2, pudieron haber tenido participación en la poca capacidad de trasmisión del virus.[33]

COVID-19: evidencias del mundo real (RWE). La vacunación heteróloga con las vacunas aprobadas por la OMS y las evidencias de la vida real

Permanecer actualizado en relación con la COVID-19 no es tarea fácil. Nunca en la historia de la humanidad una epidemia se había propagado tanto y tan rápido; tampoco algún fenómeno de la salud pública había sido sujeto de tanto estudio. Las publicaciones científicas, de los medios, de las redes sociales y de las experiencias de la vida real, tampoco tienen comparación, de manera que la cantidad de información es imposible de asimilar, lo que se vuelve exasperante. Así, un problema que tendrá quien pretenda actualizarse en la COVID-19 será que cuando termine de leer, la información habrá perdido vigencia.

Los aspectos referentes a la vacunación no son la excepción y se podría decir que cualquier combinación de vacunas que se haya utilizado con fundamento formal o sin él y, en ocasiones, sin más sustento que la disponibilidad del biológico fue mejor que su falta. Debe tomarse en cuenta que las evidencias de los estudios clínicos aplican para las circunstancias que prevalecía en el momento del estudio, pero seguramente han cambiado para el instante en que se haga su revisión. Así, la eficacia contra la infección de las variantes locales y la variante Alfa que prevalecían cuando se estudiaban las vacunas de ARN mensajero (ARNm) de Pfizer y Moderna, eran diferentes de las que enfrentó la vacuna de AstraZeneca contra las variantes Beta y Gamma que tenían "escape" a la inmunidad en Sudáfrica y Brasil, respectivamente. Es posible que ninguna combinación ha llamado la atención por falta de seguridad que pudiera incluir un incremento en los casos de trombosis graves, miocarditis, encéfalo-mielitis o daño autoinmunitario inducido por los refuerzos.

Conviene, entonces, ir haciendo algunos altos en el camino y analizar situaciones y documentos que generen expertos de grupos nacionales o internacionales acerca de las recomendaciones para las vacunas que han recibido una aprobación de emergencia por la OMS hasta fechas definidas, tal como la de los documentos de la Comisión de Asesoría Estratégica por Expertos en Inmunización (SAGE), de diciembre de 2021 referentes a los siguientes biológicos (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**):[34]

- AstraZeneca: ChAdOx-1 recombinante: AZD1222/Vaxzevria
- Cansino: Adenovirus 5
- Janssen (Johnson & Johnson): Ad26.COV2.5
- Moderna: mRNA-1273

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

- Pfizer/BioNTech: BNT162B2/COMIRNATY tozinamera (INN)
- Sinopharm: SARS-CoV-2 vacuna (Vero Cell) inactiva (InCoV)
- Sinovac: SARS-CoV-2 vacuna (Vero Cell) inactiva (InCoV)
- The Serum Institute of India: Covishield (ChAdOx1_nCoV19)

Debido a la multiplicidad de posibles combinaciones de vacunas heterólogas, la evidencia suele limitarse a combinaciones heterólogas contra el resultado primario de interés, tal como un nivel clínico de protección o un correlato, como las concentraciones de anticuerpos neutralizantes. Puesto que éstos no necesariamente se correlacionan con el grado de inmunidad y las mediciones clínicas no tienen aún un tiempo límite, ninguna clasificación de evidencia tiene el nivel de Grado 1, sino acaso el nivel de "buena práctica".[35]

Justificación de la vacunación heteróloga

Si bien la vacunación homóloga es aún el patrón de referencia y a la población debieran aplicársele esquemas autorizados, en la vida real se recibe todo tipo de combinaciones. Los gobiernos han recurrido a la vacunación heteróloga por la falta de disponibilidad del mismo producto en entornos con suministro limitado o impredecible. Así, la vacunación heteróloga ha facilitado la logística en lugares como México, en donde se han aplicado vacunas de ocho fabricantes diferentes y hoy en día se recomienda el refuerzo con la vacuna de AstraZeneca. Otras razones pudieran incluir el aumento de la inmunogenicidad y la mejora de la eficacia de las vacunas. En Europa, la absurda cancelación que algunos países hicieran de la vacunación con AstraZeneca por casos aislados de trombosis profunda por el síndrome de plaquetopenia autoinmunitaria, llevó a la combinación con otras vacunas.[36] **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Efectividad de las vacunas combinadas

La mayor parte de los esquemas heterólogos estudiados ha utilizado la plataforma ChAdOx1-S de AstraZeneca seguida de alguna vacuna de ARNm. Su eficacia a corto plazo contra la infección clínica es de entre 60 y 90%, lo que es muy semejante, o incluso mejor que los esquemas homólogos con dos dosis de vacunas de plataforma ARNm, como Pfizer o Moderna (69 a 90%). Si la eficacia de la vacunación se considera para evitar la hospitalización y la muerte, se alcanzan cifras con la vacunación heteróloga con plataforma de vector viral y ARNm superiores al 90%, según lo reportado en estudios efectuados en Canadá, Chile y España.

La eficacia de la vacuna después de una inmunización heteróloga se ha informado en dos estudios, hasta la fecha. En el Reino Unido, el refuerzo de la vacuna ARNm Pfizer, después de una vacuna de AstraZeneca, logró una eficacia contra la enfermedad sintomática de 93% en comparación con individuos no vacunados y de 87% en comparación con los vacunados al menos 140 días antes con el biológico de AstraZeneca en una sola dosis.[36,37,38] **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas de virus inactivos

En relación con las vacunas de virus completos inactivos, las estimaciones son similares o mejores a la eficacia relativa después de dosis de refuerzo homólogas. Al respecto de las vacunas de virus completos, en comparación con los esquemas heterólogos, se ha observado, consistentemente, que la inmunogenicidad mejora cuando se administran antes o después de las vacunas vectorizadas, como AstraZeneca o de ARNm. La mayor parte de los estudios disponi-

bles incluyeron la administración de la vacuna inactivada previa. Un estudio de cohortes reportó concentraciones más altas de anticuerpos después del esquema Sinovac-CoronaVac seguido de AstraZeneca (intervalo de cuatro semanas) que con el esquema AstraZeneca con Sinovac-CoronaVac (intervalo de 10 semanas). Ambos grupos heterólogos exhibieron concentraciones de anticuerpos más altas que los grupos con vacunación homóloga de Sinovac-CoronaVac (intervalos de cuatro semanas).[39] **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas vectorizadas

Los esquemas heterólogos han mostrado, consistentemente, mayor inmunogenicidad si se administran antes o después de las vacunas de ARNm (proporciones de Ig de 4 a 14 en 15 estudios), pero no así de vacunas de virus inactivos (proporciones de Ig de 0.4 a 3 en seis estudios).[34] La mayor parte de los estudios de vacunas de ARNm evaluaron la administración de una vacuna vectorizada seguida de una vacuna de ARNm. La combinación de Pfizer-AstraZeneca exhibió concentraciones de anticuerpos más altas que las vacunaciones homólogas con Pfizer-AstraZeneca (todas con intervalos de cuatro semanas).[40,41] **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas de ARNm

En comparación con esquemas homólogos de solo ARNm, los esquemas heterólogos no han mejorado la eficacia cuando se administran antes o después de las vacunas vectorizadas (en 16 estudios) o vacunas inactivadas (en un estudio) para enfermedad sintomática.[42,43] **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Tercera dosis homóloga

Los refuerzos homólogos han mostrado efectos benéficos indudables contra la infección, hospitalización y muerte en países que han aplicado un solo tipo de vacuna, como Israel, donde se han aplicado hasta cuatro dosis de la vacuna en población de alto riesgo.[44] **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunación heteróloga, conclusiones y recomendaciones para la buena práctica

Los esquemas homólogos se consideran aún la práctica estándar con base en los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia disponibles para las vacunas aprobadas por la OMS. Sin embargo, para facilitar la logística y el logro de las metas de la vacunación global, la OMS apoya un enfoque flexible para los esquemas heterólogos y acepta cualquier combinación de dos o más dosis de las vacunas aprobadas, que se considerarán al igual que una serie completa.

Las recomendaciones en cuanto a los riesgos y beneficios relativos de las dosis primarias y de refuerzo homólogas frente a las heterólogas, se revisarán conforme haya datos adicionales disponibles.

La importancia de la vacunación contra la COVID-19 en la mujer embarazada. ¿Qué vacunas han demostrado seguridad, eficacia y eficiencia?

Según las experiencias con SARS, MERS e influenza, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de padecer neumonía severa y mayor mortalidad secundarias a la infección con patógenos respiratorios, sobre todo si tienen afecciones comórbidas crónicas o relacionadas con el embarazo.

La experiencia generada durante el brote de SARS que ocurrió entre los años 2002 y 2003 informó que 12 embarazadas se infectaron.[45] Los desenlaces adversos en esa cohorte incluyeron abortos espontáneos, restricción del crecimiento

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

intrauterino, parto prematuro y 3 de 12 muertes maternas. En el caso del MERS (síndrome respiratorio del oriente medio), una revisión de 11 embarazadas reveló que 10 de ellas (91%) tuvieron desenlaces obstétricos malos, que incluyeron hospitalización en cuidados intensivos por enfermedad respiratoria materna grave, parto prematuro y mortalidad neonatal.[45]

En relación con el SARS-CoV-2, el estudio de Quedan y su grupo, efectuado en una cohorte de Utah, mostró que de un grupo de 22,493 mujeres con COVID-19, 7.2% (n = 1609) estaban embarazadas. Las observaciones de esa cohorte indicaban que las mujeres embarazadas, en comparación con las no embarazadas, tenían tasas más altas de hospitalización (60.5 en comparación con 17.0%, $p < 0.001$).[46] De igual forma, el reporte de Lockken y colaboradores, en donde 240 pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV-2 identificadas en un estudio multicéntrico en el estado de Washington, reportaron que los principales hallazgos del estudio fueron: 1 de cada 11 tuvo una enfermedad grave o crítica, 1 de cada 10 se hospitalizó por COVID-19 y una de cada 80 murió. La tasa de hospitalización asociada fue 3.5 veces mayor que en adultos de edad similar [10.0 en comparación con 2.8%; RR 3.5; IC95%: 2.3-5.3]. De este grupo, las pacientes embarazadas hospitalizadas por un problema respiratorio tenían más probabilidades de una comorbilidad subyacente que incluyó: asma, hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad autoinmunitaria y obesidad grado III.[47]

El estudio COVID-19 Mex liderado por Martínez Portilla siguió una cohorte de 5183 mujeres embarazadas y 175,905 no embarazadas con COVID-19. Este estudio observó una mayor probabilidad de muerte (OR, 1.84; IC95%:1.26-2.69), neumonía (OR, 1.86; IC95%: 1.60-2.16) e ingreso a cuidados intensivos (OR, 1.86; IC95%: 1.41-2.45) que en mujeres no embarazadas.[48] La razón de riesgo fue más alta entre las mujeres embarazadas más jóvenes, del grupo de 20 a 30 años.[49] Este hallazgo es preocupante porque las poblaciones más jóvenes no embarazadas tienen un riesgo menor de complicaciones relacionadas con COVID-19, por lo que las embarazadas jóvenes y adolescentes pueden creer, falsamente, que su corta edad las protege contra la enfermedad grave, lo que puede favorecer la búsqueda tardía de la atención especializada.[49]

Ante estas claras evidencias de riesgo de muerte materna y mayores tasas de hospitalización, creció la necesidad de establecer programas de vacunación en este grupo de alta vulnerabilidad. Para el 14 de noviembre del 2020, Pfizer informó que había 23 mujeres embarazadas inscritas inadvertidamente en su ensayo clínico, que incluyó 12 mujeres en el grupo de la vacuna. La vacuna de Moderna informó de 13 embarazadas en su ensayo clínico, seis en el grupo de vacuna y siete en el grupo de placebo. Los desenlaces de los embarazos expuestos a la vacuna siguen en curso.[50]

El Comité asesor de prácticas de vacunación (ACIP) del CDC recomendó, en el 2021, que quienes formaran parte de un grupo de personal de salud y estuvieran embarazadas podrían optar por vacunarse y que una conversación con su obstetra podría ayudarlas a tomar una mejor decisión. Al 20 de enero del 2022, las cifras del CDC en V safe de mujeres embarazadas vacunadas se encuentran en 187,931, mismas que han seguido verificando su estado de salud y continúan en seguimiento muchas de ellas.[51]

En el *Brigham and Women's Hospital* de Boston, EUA, se llevó a cabo un estudio para evaluar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna de ARNm de COVID-19 en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia en comparación con controles no embarazadas. Se incluyeron 131 mujeres vacunadas en edad reproductiva (84

embarazadas, 31 lactantes y 16 no embarazadas) que se inscribieron en un estudio de cohorte prospectiva en dos centros médicos. Los títulos de SARS-CoV-2 Spike y de IgG, IgA e IgM se cuantificaron en los sueros de las participantes (n = 131) y en la leche humana (n = 31) al inicio, en la segunda dosis de la vacuna, y 2 a 6 semanas después de la segunda vacuna. Los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna fueron equivalentes en embarazadas y en mujeres lactantes en comparación con mujeres no embarazadas (mediana 5.59 [IC95: 4.68-5.89] embarazadas, 5.74 [5.06-6.22] lactantes, 5.62 [4.77-5.98] no embarazadas, p = 0.24).[52]

Debido a los pocos estudios publicados, aún hoy en día existe preocupación por vacunarse durante el embarazo y la lactancia, en particular por la poca evidencia de datos acerca de la seguridad y eficacia en estas poblaciones. Sin embargo, la única estrategia profiláctica real contra la COVID-19 sigue siendo la vacunación masiva, lo que significa vacunar a todas las embarazadas. La vacunación en la embarazada, por lo general, ofrece un beneficio indirecto al producto de la gestación, por el paso de inmunidad pasiva de anticuerpos a través de la placenta y por la leche humana, como lo han demostrado programas con la inmunización contra tétanos, tosferina y la misma influenza. Para demostrar esta ventaja, un estudio de cohorte, prospectivo, llevado a cabo en Lisboa, tomó de una muestra de conveniencia de mujeres que amamantaron (en forma exclusiva o parcial) y fueron vacunadas por pertenecer a grupos de riesgo, a todas las participantes que recibieron dos dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech con 21 días de diferencia. Se recolectaron muestras de leche humana antes de la administración de la vacuna y luego una vez a la semana durante seis semanas, comenzando en la segunda semana después de la primera dosis. Se cuantificaron las concentraciones de IgG e IgA en las muestras y sus cambios en la proporción de participantes con reportes positivos en las pruebas y en las concentraciones de anticuerpos durante el estudio. Se evaluaron mediante pruebas t de muestras pareadas, compararon las concentraciones de anticuerpos en cada punto y demostraron la existencia de anticuerpos en la leche humana, con un potencial beneficio adicional de protección para el recién nacido.[53]

Otra de las revisiones más actuales para evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas en mujeres embarazadas es la de Falsaperla y su grupo, quienes hicieron una revisión sistemática para determinar los efectos de la vacunación en mujeres embarazadas y sus lactantes. En su búsqueda bibliográfica, de más de 1900 artículos obtenidos, solo 10 se consideraron relevantes para la revisión sistemática. En ese trabajo se encontró que 85% de las muestras de sangre, 92.5% de las muestras de suero materno y 100% de las muestras de leche humana, fueron positivas a anticuerpos anti-SARS-CoV-2. No fue posible identificar algún riesgo complementario relacionado, directamente, con la vacunación en madres ni a sus neonatos. Más aún, no se pudo correlacionar un aumento en la cantidad de nacimientos prematuros, admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la tasa de abortos espontáneos, que pudieran correlacionarse con la vacuna.[54]

No obstante que los ensayos clínicos efectuados en mujeres embarazadas son limitados a las vacunas de Pfizer, Moderna y Jonhson y Jonhson, han demostrado ser seguras en el embarazo, aunque países como Chile metieron a su estrategia de vacunación a la vacuna Sinovac, sin reportar mayor cantidad de eventos adversos. En México, hasta la semana 52 del 2021, la muerte materna asociada a la COVID-19 ocupaba el primer lugar con 42.7% de los casos, observándose un incremento de 18.7% con respecto a la misma semana epidemiológica del año previo.[55] Con base en esos riesgos, la estrategia nacional de vacunación contra la COVID-19 establece, en

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

su rubro de embarazo, que se podrán aplicar todas las vacunas disponibles en México, donde se han incluido, Pfizer, AstraZeneca, Sputnik V, Cansino y Sinovac, por lo que ante la ausencia de un estricto protocolo que permita evaluar la eficacia y seguridad de cada una de ellas, será la experiencia en el mundo real la que marque los hallazgos de eficacia y seguridad en las más de 92,000 mujeres embarazadas que habían sido vacunadas hasta junio del 2021.[56]

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las vacunas contra el SARS, aprobadas en estudios de investigación, han mostrado una robusta inmunidad humoral en embarazadas y lactantes, con inmunogenicidad y reactogenicidad similares a las observadas en mujeres no embarazadas. **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Los estudios, que hoy en día suman casi 4000 embarazadas vacunadas, no han mostrado, hasta ahora, efectos adversos significativos en ellas o en sus recién nacidos. **Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A.**

La reactogenicidad en las mujeres lactantes y embarazadas no parece diferir de la población general. **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

La tasa de aborto no difiere de las embarazadas no vacunadas estudiadas antes de la pandemia de COVID-19. **Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A, Nivel de evidencia II-3, grado de recomendación B.**

Al parecer, una cantidad importante de inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 se transfiere a través de la placenta y de la leche humana al recién nacido, proporcionando una inmunidad potencial humoral pasiva. **Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación B.**

Hoy, cientos de miles de embarazadas se han vacunado conforme lo refiere la experiencia del mundo real con vacunas de: Pfizer, AstraZeneca, Sputnik y Cansino, que parecen ser seguras, aunque las diferencias de eficacia aún no se conocen. **Nivel de evidencia RWE, grado de recomendación B.**

Avances en el diagnóstico por laboratorio de SARS-CoV-2

Pruebas para COVID-19

La amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) con el ensayo de transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para la detección del ARN del SARS-CoV-2 en muestras de la vía respiratoria es actualmente el patrón de referencia para el diagnóstico de la COVID-19.[57]

En lugares donde hay limitantes para practicar la prueba de RT-PCR, debido a la falta de recursos o de instalaciones básicas de laboratorio, las pruebas antigénicas son la mejor opción por lo accesible y fácil de aplicar, así como por obtener resultados entre 15 a 30 minutos en comparación con las RT-PCR (cuatro horas como mínimo);[57] sin embargo, las pruebas de antígeno pueden variar en cuanto a sensibilidad.[58]

El tipo de muestra preferida para la vía respiratoria superior es el de exudado orofaríngeo, nasofaríngeo o nasal de ambas narinas anteriores, aspirado nasofaríngeo o nasal o de saliva (1 a 5 mL). Si bien el SARS-CoV-2 ARN puede detectarse en muestras no respiratorias (sangre-ocular-fecal), tiene un papel muy limitado en el laboratorio de rutina.[59]

De acuerdo con las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las pruebas de diagnóstico están destinadas a identificar la infección actual en sujetos y se practican cuando una persona tiene

signos o síntomas compatibles con COVID-19, o cuando una persona no vacunada no tiene síntomas de COVID-19 pero estuvo expuesta al SARS-CoV-2. Los individuos con síntomas compatibles con COVID-19 deben practicarse una prueba de RT-PCR o prueba de antígenos, independientemente del estado de vacunación. En caso de tener una prueba de antígeno negativa en sujetos con signos y síntomas de COVID-19 deberá confirmarse por medio de una RT-PCR debido a su mayor sensibilidad.[60]

Pruebas antigénicas

Las pruebas rápidas en individuos sospechosos de COVID-19 han sido un punto crítico para aislar a los infectados por SARS-CoV-2, reducir el riesgo de propagación e, incluso, la identificación en pacientes de riesgo.[57] En personas con signos y síntomas de COVID-19, la sensibilidad es más alta en la primera semana de la enfermedad cuando la carga viral es alta.[58] **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

En individuos que no tuvieron COVID-19, las pruebas de antígeno descartaron correctamente la infección en 99.5% de los sintomáticos y 98.9% en asintomáticos.[58] **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).** Las pruebas de antígeno tuvieron una alta especificidad porque en población sintomática el riesgo de falsos positivos es bajo con una sensibilidad de 80% comparada con la RT-PCR. La probabilidad de que individuos infectados no sean detectados es 20% más alta que con la RT-PCR. La posibilidad de falsos negativos tiene que considerarse en individuos con sospecha clínica alta, sobre todo si la prueba se tomó varios días después de la aparición de los síntomas.[58] **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Para el análisis de las pruebas rápidas de antígenos, el blanco es la proteína N porque es la que más se expresa en las fases tempranas de la infección por SARS-CoV-2 y tiene mínimas variaciones en su secuencia genética.[57] Sin embargo, esta prueba tiene bastantes variables que pueden llegar a influir en la cantidad de antígenos en las muestras: severidad de la enfermedad, tiempo en el que se obtuvo la muestra, tipo de muestra y manipulación adecuada de la misma.[57]

Pruebas serológicas

Los anticuerpos IgM específicos SARS-CoV-2 pueden detectarse a partir del tercer día de la exposición inicial en pacientes asintomáticos. La IgM llega a un pico máximo entre la segunda y tercera semanas, por lo que puede detectarse durante un mes después de la exposición al virus. Las IgA e IgG específicas al SARS-CoV-2 se detectan a partir del cuarto día de la enfermedad, con incremento gradual hasta llegar a un pico después de dos semanas.[61] **Nivel de estudio I, grado de recomendación A.**

La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es muy baja durante la primera semana de exposición y no son una herramienta adecuada para la identificación de pacientes asintomáticos.[61,62] Puede recurrirse a ellas como ayuda diagnóstica, pero el diagnóstico debe confirmarse con una RT-PCR.[62] Lo encontrado por Mercado y colaboradores muestra que la mejor sensibilidad es para IgG en el grupo de pacientes sintomáticos con más de 11 días después de la aparición de los síntomas, mientras que la peor fue en el grupo asintomático (IgM e IgG), con sensibilidad menor al 40%.[62] **Nivel de estudio I, grado de recomendación A.**

Manifestaciones radiológicas de la neumonía por virus SARS-CoV-2

El sistema de datos y reporte CO-RADS para COVID-19 es un esquema para categorizar la tomografía axial computada (TAC) de tórax en pacientes sospechosos de neumonía por

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

COVID-19 y representa el nivel de sospecha de la extensión pulmonar. El sistema CO-RADS para COVID-19 simplifica, con una escala de 5 puntos, la sospecha de extensión pulmonar en la TAC de tórax, donde asociado a PCR positiva tiene un alto poder para diagnosticar neumonía por COVID-19.[63] **Evidencia I, grado de recomendación A**.

La neumonía por COVID-19 puede tener hallazgos radiológicos que ocurren en otras enfermedades, en especial otras neumonías por virus,[64,65] pero también muestra ciertas características que se observan con mucho mayor frecuencia.[65,66]

El sistema CO-RADS provee un nivel de sospecha para la extensión pulmonar de la neumonía por COVID-19 en la TAC de tórax, que se reporta desde muy bajo (CO-RADS 1) a muy alto (CO-RADS 5).[63] **(Evidencia I, grado de recomendación A).** El papel de la tomografía ha recaído, fundamentalmente, en la atención médica de los pacientes porque la severidad de la afectación pulmonar (volumen del parénquima pulmonar afectado) junto con los hallazgos clínicos, dirigen la decisión de hospitalización en sala general o, incluso, en cuidados intensivos.[65]

Además, dependiendo de la evolución, podrá evaluarse la posible "antigüedad" de las lesiones en fases (inicial – vidrio deslustrado, intermedia – empedrado o *crazy paving* y tardío – consolidación), recordando que el comportamiento de la infección en los pacientes puede mostrar lesiones en las tres etapas.[66]

El índice de severidad se obtiene al calcular la participación por segmentos pulmonares; es decir, los 18 segmentos de ambos pulmones se dividen en 20 regiones, lo que genera que se puedan "medir" por localización de las lesiones del 0 al 40; esto, además, permite calcular en enfermedad leve hasta 20% (hasta 10 puntos), moderada hasta 50% (hasta 20 puntos) y severa más de 50% (más de 20 puntos).[64]

CO-RADS 0: tomografía incompleta o de calidad insuficiente para generar una descripción.[63]

CO-RADS 1: nivel muy bajo de sospecha, tomografía normal o hallazgos inequívocos de enfermedad no infecciosa. En esta categoría se incluye al enfisema, los tumores pulmonares, la fibrosis pulmonar y significa "negativo para neumonía".[63]

CO-RADS 2: nivel bajo de sospecha de neumonía por COVID-19, basado en hallazgos tomográficos pulmonares típicos de infección pero que no se consideran compatibles con COVID-19. Corresponde a la bronquitis, bronquiolitis infecciosa, neumonía lobar o absceso pulmonar. También se denomina "apariencia atípica".[63]

CO-RADS 3: hallazgos no concluyentes para infección por COVID-19, basados en imágenes que pueden encontrarse en otras neumonías virales o en enfermedades no infecciosas. Se considera una "apariencia indeterminada".[63]

CO-RADS 4: alto nivel de sospecha para infección pulmonar por COVID-19 basado en hallazgos atípicos para neumonía por COVID-19, pero que muestran características que pueden coexistir en otras infecciones virales.[63]

CO-RADS 5: alto nivel de sospecha para infección pulmonar por COVID-19 basado en hallazgos típicos de neumonía por COVID-19: opacidades en vidrio deslustrado, con o sin consolidaciones, en regiones pulmonares cercanas a la superficie pleural visceral y distribución bilateral multifocal. En CO-RADS 5 se requiere la coexistencia de, al menos, un hallazgo "obligado". En la fase temprana suelen predominar las áreas múltiples de vidrio deslustrado. El patrón

de "empedrado o *crazy paving*", que aparece más adelante en la evolución de la enfermedad, muestra líneas intralobares visibles. Por último, puede haber opacidades que semejan neumonía organizada, con signos de halo reverso o vidrio deslustrado con consolidaciones subpleurales extensas y broncograma aéreo. También se consideran típicas las bandas subpleurales o de vidrio deslustrado con o sin consolidación. CO-RADS 5 es la "típica apariencia" de la neumonía por COVID-19.[63] **Evidencia I, grado de recomendación A.**

CO-RADS 6: éste se introdujo para casos de neumonía por COVID-19 con PCR positiva para el virus SARS-CoV-2.[63]

Ejemplos

Caso 1: paciente masculino, de 56 años, asmático, vacunado, con 6 días de síntomas, fiebre persistente, saturación de oxígeno normal (**Figura 1**, CO-RADS 4 leve-inicial).

Caso 2: paciente masculino, de 69 años, no vacunado, 12 días con síntomas, 6 días con fiebre, estertores bilaterales generalizados, saturación de oxígeno de 77%. **Figura 2**

Tratamiento temprano de la COVID-19

Los primeros siete días de evolución de la COVID-19 son decisivos para cambiar el curso natural de la enfermedad y prevenir su avance hacia formas graves, hospitalización o muerte. Durante los primeros siete días ocurre la etapa viral y es donde el virus tiene una fase de replicación acelerada, de tal manera que representa la mejor oportunidad para eliminar al virus, ya sea neutralizándolo con anticuerpos monoclonales (ver sección específica) o con un tratamiento antiviral. Por fortuna, durante los últimos meses se han desarrollado, al menos, cinco diferentes opciones de tratamiento para la COVID-19 temprana, todas ellas con un nivel de eficacia y perfil de seguridad aceptables. La mayor parte de estas opciones ya han sido aprobadas por las autoridades regulatorias, pero aún no han sido revisadas por pares, ni publicadas en revistas de investigación. Sin embargo, puesto que han recibido autorización para su indicación de emergencia por autoridades sanitarias nacio-

Figura 1. Paciente vacunado con CO-RADS 4: leve-inicial.

Figura 2. Paciente no vacunando con CO-RADS 4: severo-intermedio y avanzado.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

nales e internacionales, resulta pertinente su incorporación en este texto.

Molnupiravir

Molnupiravir es el profármaco oral de beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleósido con amplia actividad antiviral contra virus ARN. La captación de NHC por ARN-polimerasas da como resultado mutaciones virales y mutagénesis letal. Cuenta con aprobación por parte de la FDA, EMA y COFEPRIS.[67] **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia: molnupiravir fue el primer antiviral aprobado para el tratamiento de fases tempranas de la COVID-19 y su recomendación se basó en un ensayo clínico con nivel de evidencia I, grado A, conocido como MOVe-OUT. En ese estudio se incluyeron alrededor de 1400 sujetos con al menos un factor de riesgo, distribuidos 1:1 para recibir 1600 mg de molnupiravir al día, o placebo durante cinco días. Los resultados mostraron que molnupiravir es capaz de reducir el riesgo de avance a formas graves (hospitalización o muerte) en 31%. Su mayor eficacia se encontró cuando el fármaco se indicó en los primeros tres días de enfermedad y en pacientes con obesidad. Solo uno de los pacientes del grupo de molnupiravir falleció, mientras que en el grupo placebo fallecieron nueve.[68]

Limitaciones de la evidencia. El estudio MOVe-OUT se llevó a cabo en población no vacunada, por lo que se desconoce su beneficio adicional en sujetos vacunados. Debido a que su capacidad de reducir el riesgo de avance es baja, es importante evaluar si éste puede mantenerse en población vacunada. A pesar de que las expectativas fueron elevadas, lo cierto es que es el antiviral de menor eficacia entre los ya aprobados. Su indicación solo se recomienda en ausencia de las otras opciones de tratamiento que enseguida se describen.[69]

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años, con COVID-19 de leve a moderado con al menos un factor de riesgo de evolución: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, etc. No se recomienda indicarlo en población pediátrica o en embarazadas, debido a que su mecanismo de acción consiste en incrementar la mutagénesis y se ha informado toxicidad reproductiva en animales.[69]

Observaciones. Algunas de las mutaciones encontradas en la variante Ómicron ocurren en la ARN polimerasa y en las proteasas, por lo que se consideró la posibilidad de que esto pudiera afectar la eficacia de molnupiravir ante esta nueva variante. Sin embargo, en un estudio reciente emprendido por el grupo de Noriko Kinoshita, se encontró que la concentración inhibitoria del 50% no se vio afectada por la variante Ómicron. No se espera, por lo tanto, reducción en la eficacia de este fármaco.[70]

Recomendaciones para su indicación. Los pacientes deben completar cinco días de tratamiento con molnupiravir a una dosis de 800 mg cada 12 horas. La FDA no recomienda su indicación a mujeres embarazadas, sobre todo durante el periodo de organogénesis, tampoco se recomienda durante la lactancia porque no existe evidencia de seguridad en los lactantes. No se recomienda su prescripción a menores de 18 años debido a los potenciales riesgos en su desarrollo físico. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, náusea y mareo.[69]

Paxlovid®

Características del producto. Es una combinación de dos fármacos: nirmatrelvir (PF-07321332), que es un inhibidor de la proteasa, especialmente contra las proteasas esenciales para la replicación viral (Mpro) y ritonavir, un antiviral con inhibición del citocromo P450, lo que potencia el efecto del nirmatrelvir. Tiene aprobación de la

FDA, la EMA y COFEPRIS para tratamiento de la COVID-19 en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión.[71] **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. Paxlovid es el antiviral oral más eficaz para combatir la COVID-19. Su recomendación se basa en el estudio EPIC-HR **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)** que incluyó alrededor de 2200 pacientes con COVID-19 y, al menos, un factor de riesgo para progresión. Estos pacientes se asignaron al azar para recibir nirmatrelvir 600 mg/ritonavir 200 mg/día durante cinco días, o bien placebo. Después de 28 días de seguimiento se encontró que paxlovid es capaz de reducir el riesgo de evolución a formas graves (hospitalización o muerte) en alrededor de 90%, incluso cuando se administra en los primeros cinco días del inicio de los síntomas. Su actividad antiviral contra la variante Ómicron no se ha visto afectada.[70,72,73]

Limitaciones de la evidencia. El ensayo clínico EPIC-HR no ha sido revisado por pares, aunque se espera que sea publicado a corto plazo.

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o población pediátrica mayor de 12 años con un peso ≥ 40 kg. Los ensayos clínicos en personas menores de 12 años aún están en curso, por lo que no hay evidencia de seguridad en ellos. Si bien el estudio EPIC-HR excluyó a las mujeres embarazadas y a los lactantes, la experiencia obtenida en pacientes embarazadas con VIH permite señalar que ritonavir tiene un perfil de seguridad aceptable durante el embarazo. Con base en los mecanismos de acción para nirmatrelvir y ritonavir y los datos disponibles en animales, podría indicarse a mujeres embarazadas siempre y cuando las ventajas superen los riesgos. No se recomienda indicar paxlovid a pacientes con insuficiencia renal crónica o hepática grave (Child-Pugh C).[69,73]

Observaciones. Paxlovid tiene numerosas interacciones farmacológicas y el potencial de causar efectos adversos graves o mortales, por lo que antes de prescribirlo, el médico tiene la obligación de revisar la lista de interacciones farmacológicas.

Recomendaciones para su indicación. Nirmatrelvir debe administrarse junto con ritonavir para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas suficientes. Las dosis recomendadas son de 300 y 100 mg, respectivamente, cada 12 horas durante cinco días. Se desconoce si un curso más corto es menos efectivo o está asociado con la aparición de mutaciones resistentes al nirmatrelvir. Los efectos adversos más comunes de paxlovid son: disgeusia, diarrea, hipertensión y mialgia.[69]

Remdesivir

Características del producto. Remdesivir es un inhibidor de nucleótidos de acción directa en la ARN polimerasa del SARS-CoV-2. Inicialmente se aprobó para indicarlo a pacientes hospitalizados con COVID-19, aunque los resultados del estudio fueron pobres debido a que se administró en fases tardías de la enfermedad. Hace poco se encontró que su mayor beneficio puede ubicarse en etapas tempranas de la infección.[74,75] **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. La recomendación para indicar remdesivir está sustentada en el ensayo clínico PINETREE **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)**, en el que participaron 562 pacientes asignados al azar a recibir 400 mg de remdesivir por vía intravenosa distribuidos en tres días consecutivos o, bien, placebo. Los pacientes incluidos en este ensayo tenían, al menos, un factor de riesgo para progresión y menos de siete días de duración de los síntomas. Después de 28 días de seguimiento se encontró que remdesivir reduce el riesgo de hospitaliza-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

ción o muerte en 87%. Si bien el ensayo clínico se efectuó antes de la curva Ómicron, los estudios *in vitro* efectuados *a posteriori* mostraron que su eficacia contra la variante Ómicron no se ve afectada.[70,76] **Limitaciones de la evidencia: ninguna.**

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor de 40 kg, con al menos un factor de riesgo para evolucionar a COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento como paxlovid, sotrovimab o evusheld.[69]

Observaciones. La mayor limitación para indicar remdesivir es su vía de administración intravenosa, que lo hace poco práctico porque requiere, cuando menos, un esquema de tres días consecutivos de tratamiento, en un centro de infusión especializado.

Recomendaciones para su indicación. Remdesivir 200 mg IV (día 1) seguido de remdesivir 100 mg IV/día en los días 2 y 3. El tratamiento debe iniciarse antes de los primeros siete días del inicio de los síntomas. Remdesivir debe administrarse en un entorno en el que se puedan controlar las reacciones graves de hipersensibilidad, como la anafilaxia. Los pacientes deben permanecer en vigilancia durante la infusión y observarlos durante al menos una hora después de ésta.[69]

Sotrovimab

Características del producto (mencionadas en la sección de anticuerpos monoclonales). **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. Mencionada en el apartado de prevención. **Limitaciones de la evidencia: ninguna.**

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor de 40 kg con al menos un factor de riesgo para evolucionar a la COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento, como paxlovid.[69]

Observaciones. Una de las limitaciones para prescribir sotrovimab es que su vía de administración es intravenosa y se requiere de un centro de infusión especializado en donde puedan vigilarse las posibles reacciones de hipersensibilidad durante al menos una hora después de su administración.

Recomendaciones para su indicación. Sotrovimab en infusión de 500 mg, dosis única.

Evusheld (AZD7442)

Características del producto (mencionadas en la sección de anticuerpos monoclonales). **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. La recomendación para prescribir evusheld está basada en el estudio TACKLE, en donde Latinoamérica fue protagonista. En ese ensayo clínico **(Nivel de evidencia II, grado de recomendación A)** se incluyeron 910 pacientes (90% de ellos con alto riesgo) con menos de siete días del inicio de los síntomas y se asignaron al azar para recibir 600 mg de AZD7442 (tixagevimab y cilgavimab) o placebo. Después de 28 días de seguimiento se encontró que si este biológico se administra en los primeros tres días del inicio de los síntomas puede reducir el riesgo de hospitalización o muerte en 88%.[77]

Limitaciones de la evidencia. El ensayo clínico no ha sido revisado por pares, aunque está en proceso de publicación.

Población blanco. Personas mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor de 40 kg con al menos un factor de riesgo para

evolucionar a COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento.

Observaciones. A pesar de que los ensayos clínicos se llevaron a cabo antes de la curva Ómicron, los estudios *in vitro* demostraron que AZD7442 mantiene su capacidad de neutralización contra la variante Ómicron.

Recomendaciones para su prescripción. Evusheld 600 mg dosis única por vía intramuscular.[69,78]

Tratamiento de COVID-19 severo

En la actualidad hay más de 5000 ensayos relacionados con la COVID-19 declarados en el registro internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform) y aunque no todos son ensayos terapéuticos de intervención, ello es muestra del interés y la gran necesidad (aún por alcanzar) del desarrollo de algoritmos de tratamiento sistematizado, basados en evidencia para el tratamiento de esta enfermedad (**https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform).** Los repetidos incrementos ("olas") de casos y aún más, de hospitalizaciones y mortalidad, hacen imperativo analizar las estrategias generales de los enfoques farmacológicos-terapéuticos actuales: *a*) terapia antiviral, *b)* antiinflamatorios y *c)* inmunomoduladores.[79]

La COVID-19 es la manifestación clínica de la interacción del virus en la célula y la respuesta inmunitaria del huésped. Se conocen las estrategias antivirales efectivas contra diversas entidades virales, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH desde 1987), infección por virus de hepatitis B (primera década del presente siglo) y hepatitis C (agentes antivirales directos a partir de 2008) y los herpes virus, como el virus del herpes simple y citomegalovirus.[80] Es fundamental definir con claridad a lo que en la actualidad se denomina COVID-19 crítico o severo. Para ello, en este documento se ocupará la Clasificación de la OMS referente a gravedad de la enfermedad por COVID-19:[81,82]

- **COVID-19 crítico**: definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, choque séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o tratamiento vasopresor.

- **COVID-19 grave**: definido por cualquiera de los siguientes: *a)* saturación de oxígeno menor de 90% en aire ambiente; *b)* signos de neumonía; *c)* signos de dificultad respiratoria grave. En adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad para completar frases completas, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto. En niños, tiraje muy severo de la pared torácica, sibilancias, cianosis central o existencia de cualquier otro signo general de peligro, incluida la incapacidad para lactar o beber, letargo, convulsiones o disminución del estado de conciencia.

Antivirales

Inhibidores de la polimerasa de ARN dependientes de ARN

El medicamento prototipo que en la actualidad se indica a pacientes en riesgo de evolucionar a enfermedad severa es remdesivir, un fármaco intravenoso aprobado para prescripción de emergencia, particularmente en países desarrollados.[83] Remdesivir es un "profármaco" destinado a permitir la administración intracelular de monofosfato GS-441524 y la subsiguiente biotransformación en trifosfato GS-441524, un inhibidor análogo de ribonucleótido de la ARN polimerasa viral.[84,85,86] El efecto adverso más

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

común es la náusea. Otros efectos pueden ser: alteración de pruebas de funcionamiento hepático, reacciones de hipersensibilidad a la infusión del fármaco, hipotensión y sudoración.[85,86]

La FDA lo considera un medicamento primero en su clase.[87] Remdesivir es un inhibidor de la polimerasa de ARN viral dependiente de ARN con amplia actividad *in vitro* contra múltiples familias de virus, incluidos *Filovirus, Pneumovirus* y *Orthocoronavirus* (donde está CoV).[87,88]

Remdesivir demostró su eficacia en un modelo murino de infección por SARS-CoV-1. En ensayos recientes en COVID-19 ha tenido desenlaces divergentes: un estudio que indica un alivio más rápido en pacientes hospitalizados que necesitan oxígeno, pero no entre quienes padecen la forma más grave de insuficiencia respiratoria.[85,86] Sin embargo, en el ensayo SOLIDARITY no demostró ningún beneficio. A pesar de los desenlaces negativos del ensayo SOLIDARITY, remdesivir conserva la autorización de prescripción de emergencia en varios países.[82]

Favipiravir: es un medicamento que también se dirige a la ARN polimerasa dependiente de ARN viral que se está probando en varios ensayos en curso, aunque los estudios concluidos hasta la fecha son pequeños y la eficacia aún no se ha probado. Favipiravir es un profármaco que se metaboliza a su forma activa, favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfato (favipiravir-RTP), disponible para administración por vía oral e intravenosa.[89] Favipiravir ribofuranosil trifosfato es la forma activa dentro del cuerpo y es un análogo de nucleósido. Imita tanto a la guanosina como a la adenosina para el RdRP viral.[89] Posteriormente, fue aprobado para influenza. Sin embargo, no se ha demostrado que favipiravir sea eficaz en las células primarias de las vías respiratorias humanas, lo que genera dudas acerca de su eficacia en el tratamiento de cuadros respiratorios.[90]

Antiinflamatorios esteroideos

Los antiinflamatorios esteroideos se han indicado para modular las respuestas inflamatorias contraproducentes en el contexto de enfermedades infecciosas, particularmente en septicemia por *N. meningitidis* y para reducir la mortalidad por choque séptico. Los datos de observación sugieren que su indicación puede ser dañina en MERS y SARS, así como en la influenza H1N1.[91,92] Sin embargo, su utilidad en enfermedad grave por COVID-19 se ha demostrado de manera positiva en diversos estudios. RECOVERY y SOLIDARITY han demostrado beneficio en pacientes con ventilación mecánica o que reciben oxígeno, particularmente con deterioro gasométrico que anticipa la indicación de oxígeno suplementario, pero no entre los enfermos menos graves. Los esteroides están en el listado de los medicamentos esenciales de la OMS, fácilmente disponibles a bajo costo. Los metanálisis utilizados -dos de ellos- combinaron ocho ensayos clínicos aleatorizados (7184 participantes) con tratamiento con esteroides en COVID-19. **Nivel de evidencia moderada según la guía de tratamiento de la OMS dic/2021.**[79,93]

Bloqueo de citocinas y complemento

Como en ningún otro episodio de un brote de la magnitud de la COVID-19, la vigilancia de pacientes infectados y la asociación con concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, al igual que otras infecciones respiratorias graves, colocaron a ciertas moléculas en el interés de las estrategias farmacológicas para bloquear las citocinas proinflamatorias y las vías que se valen de ella. Una de las más analizadas, sobre todo por moléculas antagónicas desarrolladas previamente, es la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que activa y regula la respuesta inmunitaria a las infecciones. Las concentraciones elevadas de IL-6 se asocian

con desenlaces graves en COVID-19, incluida la insuficiencia respiratoria y la muerte, aunque el papel de la IL-6 en la patogénesis de la enfermedad no está aún totalmente claro.

Tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales aprobados para indicación a pacientes con artritis reumatoide. Antagonizan las formas unidas a la membrana y solubles del receptor de IL-6 (IL-6R/sIL-6R). Tocilizumab tiene aprobación para indicación intravenosa a pacientes con artritis reumatoide y sarilumab para aplicación subcutánea, aunque en COVID-19 ambos se han estudiado por vía intravenosa. A las dosis estudiadas en COVID-19 se espera que los medicamentos alcancen concentraciones muy altas de ocupación del receptor traspolando los estudios de artritis reumatoide.[91] Los inhibidores de IL-6 se están reutilizando en términos de indicación, pero no en términos del mecanismo farmacológico primario de acción. La efectividad en COVID-19 depende de la importancia de la señalización de IL-6 en la fisiopatología de la enfermedad, más que de si las dosis indicadas alcanzan las concentraciones objetivo. Diversos estudios, desde la descripción de 2020, hasta ensayos controlados y publicados recientemente, reportan la eficacia en la enfermedad de moderada a grave (particularmente grave-crítica).

El grupo mutidisciplinario insistió en señalar que la mayor parte de los ensayos se llevaron a cabo en países de alto poder adquisitivo con una epidemiología distinta al resto del mundo. Debido a la naturaleza cambiante de la COVID, algunos datos no fueron descritos apropiadamente. Sin embargo, en el ensayo de la indicación inicial de esteroides encontraron mayor beneficio con los bloqueadores de los receptores de IL-6 en pacientes que recibieron esteroides en comparación con los que no los recibieron (p = 0.026), lo que demuestra que el tratamiento con esteroides no elimina y podría aumentar el efecto benéfico del bloqueador del receptor IL-6.

(Nivel de evidencia alto, de acuerdo a Guía de Tratamiento de la OMS, dic/2021)

De la misma manera que los bloqueadores del receptor de IL-6, también se está investigando como un enfoque alternativo dirigido a las vías de señalización intracelular, que en algún momento se ha llegado a considerar coadyuvante de la IL-6. Aun cuando agentes como ruxolitinib y tofacitinib se indicaron a partir de los primeros meses de 2020, en la actualidad se indican los inhibidores de JAK-STAT, representados, particularmente, por el baricitinib, el más reportado de los tres.[82] El ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT-2)[37] reportó que la administración de baricitinib en combinación con remdesivir acortó el tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados por COVID-19 en comparación con remdesivir en monoterapia. El ensayo COV-BARRIER no demostró un beneficio significativo de baricitinib más atención estándar, en comparación con placebo más atención estándar en el criterio principal de valoración de la evolución de la enfermedad en el día 28. En el ensayo primario COV-BARRIER se excluyeron estos pacientes gravemente afectados.[94]

En un estudio más reciente se describen los hallazgos de un ensayo exploratorio con el diseño COV-BARRIER que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del baricitinib además del tratamiento convencional de atención, en adultos hospitalizados en estado crítico con COVID-19 que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea. La mortalidad por todas las causas al día 28 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron baricitinib que en los que recibieron placebo.[95]

Sin embargo, detalles estadísticos hacen recomendable, de acuerdo con la OMS, que el beneficio en mortalidad sea interpretado cautelosamente pues no se proporcionaron datos de

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

gravedad de la enfermedad y la comparación de la cohorte del estudio con otras cohortes, incluida la duración de la ventilación mecánica invasiva y la oxigenación por membrana extracorpórea y variables de tratamiento de pacientes en cuidados intensivos (p. ej. SOFA, SAPS o RESP). Posteriormente se encontró que la mortalidad por todas las causas al día +60 en el grupo de placebo fue alta (62%), a pesar del tratamiento inicial con corticosteroides en 44 (88%) de 50 pacientes en este grupo[95] **(Nivel de evidencia bajo).**

Nuevos medicamentos antivirales

Nirmatrelvir-ritonavir (NIT-RIT): la información respecto a enfermedad severa por COVID-19 es escasa. El mecanismo de acción de nirmatrelvir es el de inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 -Mpro-, que es una característica fundamental de SARS-CoV-2. Mpro escinde varias proteínas no estructurales que forman parte de la maquinaria de replicación viral dentro de la célula infectada. Nirmatrelvir se ha combinado con ritonavir como refuerzo farmacológico (*booster*). Sin embargo, al momento solo está autorizado para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas de SARS-CoV-2 y que estén en niveles de alto riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte (la indicación a pacientes sin enfermedad grave hace que el nivel de evidencia sea incierto).[68]

Molnupiravir: es un profármaco ribonucleósido, de molécula pequeña, de N-hidroxicitidina (NHC), con actividad anti-SARS-CoV-2 (y otros virus ARN). En la actualidad se considera que tiene alta barrera a la resistencia.[68] Después de la administración oral de molnupiravir, NHC circula sistémicamente y se fosforila intracelularmente a NHC trifosfato. El trifosfato de NHC se incorpora al ARN viral mediante la ARN polimerasa viral, posteriormente desvía la polimerasa viral para incorporar guanosina o adenosina durante la replicación viral. Esto conduce a una acumulación de errores en el genoma viral que, en última instancia, hacen que el virus no sea infeccioso y sea incapaz de replicarse. Sin embargo, al igual que nirmatrelvir-ritonavir, no hay ensayos en COVID-19 grave (la prescripción a pacientes sin enfermedad grave hace que el nivel de evidencia sea incierto).[68]

Anticuerpos monoclonales para prevención de COVID en pacientes con factores de alto riesgo

Banlanivimab (LYCoV-555) solo o en combinación con etesivimab (LYCoV016)

Características del producto: son dos anticuerpos monoclonales IgG1 totalmente humanos desarrollados por AbCelera Biologics y Eli Lilly para la COVID-19. Estos anticuerpos monoclonales neutralizantes están dirigidos contra la proteína S del virus SARS-CoV-2. Su objetivo es bloquear la interacción con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) de la célula huésped y con esto evitar la infección.[96] Ha sido aprobado por la FDA, EMA y COFEPRIS para el tratamiento de la COVID-19.

Evidencia: no se recomienda la indicación de banlanivimab solo o en combinación con etesevimab debido a que no han demostrado eficacia contra las variantes de preocupación Delta (B.1.617.2) y Ómicron. (B.1.1.529).[97] Las recomendaciones para su prescripción se basaron en estudios nivel I, grado A, como el estudio BLAZE 1 en donde se encontró una reducción del riesgo de evolución a formas graves de COVID-19 en 70%;[96] sin embargo, los pacientes se incluyeron entre el 4 de septiembre y el 8 de diciembre del 2020, para entonces las cepas dominantes no eran Delta ni Ómicron.[96] Otra de las preocupaciones es que durante el

estudio del *National Institute of Health* (NIH), conocido como ACTIV/2-A5401, se encontró que de 111 pacientes que recibieron 700 mg de banlanivimab, 11% resultaron con mutaciones de resistencia al anticuerpo monoclonal; además, acumularon polimorfismos que se han encontrado en diferentes variantes.[98]

Limitaciones de la evidencia: no hay estudios que evalúen su utilidad en la prevención de la COVID-19. *Población blanco:* sin correspondencia. Recomendaciones para su indicación: no corresponden. **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: la evidencia obtenida es de I, grado de recomendación A, acerca de los anticuerpos monoclonales banlanivimab y etesevimab, *in vitro*, virológica y clínica,[96] sugiere que no deben indicarse para prevenir o tratar la COVID-19. Su eficacia para neutralizar las variantes Delta y Ómicron es nula y pueden estar asociados con la aparición de mutaciones y variantes de escape.[97,98] Los estudios efectuados fueron para tratamiento y no cuenta con ensayos que evalúen su eficacia en la prevención. Las autoridades regulatorias deberían considerar retirar su aprobación para indicación de emergencia.

Sotrovimab (Xevudy®)

Características del producto: conocido también como VIR-7831 o GSK4182136, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra la proteína S del virus SARS-CoV-2, producido por GSK y Vir Biotechnology.[99] Tiene autorización para prescripción de emergencia por parte de la FDA y la EMA para el tratamiento de la COVID-19.

Evidencia: sotrovimab, conocido también como VIR-7831, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 temprano y alto riesgo de evolución a formas graves.[100] Su eficacia se evaluó en el estudio COMET-ICE, en donde se encontró que reduce en 85% el riesgo de hospitalización o muerte cuando se administra en los primeros cinco días del inicio de los síntomas, en pacientes mayores de 18 años. Si bien el ensayo clínico se efectuó entre el 19 de enero y el 17 de febrero del 2021, aún no existía la variante Ómicron y la variante Delta no tenía una distribución global.[100] Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la capacidad de VIR-7831 para neutralizar estas variantes prácticamente no se ve alterada.[97,99] De hecho, es el anticuerpo monoclonal que mayor actividad neutralizante tiene en la variante Ómicron.

VIR-7831 ha demostrado una alta eficacia para neutralizar *in vitro* a todas las variantes, [Alfa (B.1.1.7; 2.30 veces en el valor de EC50); Beta (B.1.351; 0.60 veces en el valor de EC50); Gamma (P.1; 0.35 veces en el valor EC50); Delta (B.1.617.2; una vez en el valor EC50), Mu (B.1.621; cambio de 1.3 veces en el valor de EC50) y Ómicron (B.1.1.529; 2.7 veces en el valor EC50)].[97,99] Su eficacia en el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada es la más alta encontrada con anticuerpo monoclonal que se han evaluado hasta la fase III. Los riesgos encontrados con este anticuerpo monoclonal son similares a los de otros anticuerpos monoclonales humanos, como: reacciones de hipersensibilidad local (2%) y anafilaxia en solo el 0.5%.[100]

A diferencia de banlanivimab y etesivimab, con el tratamiento con sotrovimab no se observó ningún desarrollo viral (34 días) ante una concentración fija de anticuerpo a la concentración más baja probada (~10x EC50).[101] Sin embargo, cuando se indicaron dosis de reto se encontraron diversas mutaciones que, incluso, generaban resistencia al VIR-7831. No se han encontrado interacciones farmacológicas, ni alteración en las pruebas hematológicas, hepáticas o renales. Sin duda, se trata de una opción de tratamiento alta-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

mente eficaz y con un buen perfil de seguridad, de ahí que es posible que pueda indicarse para prevención de la COVID-19 en pacientes del alto riesgo.[100] Sin embargo, puesto que su administración requiere una infusión intravenosa de una hora en un centro de infusión especializado y debido a que su vida media es de alrededor de un mes, tendría que aplicarse una infusión cada 30 a 45 días mientras se requiera de la protección, lo que podría resultar poco práctico.

Limitaciones de la evidencia: no hay evidencia de ningún nivel en donde se evalúe la eficacia de este anticuerpo monoclonal en la prevención de la COVID-19, pre o posexposición. Población blanco: no corresponde. Recomendaciones para su prescripción: no corresponden. **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: puesto que en este momento es el único anticuerpo monoclonal de alta eficacia contra la variante Ómicron, a pesar de que no hay evidencia de su utilidad en la prevención de la COVID-19 y que existe un grupo altamente vulnerable y con baja respuesta a la vacunación, podría considerarse con amplias posibilidades para iniciar ensayos clínicos para evaluar su utilidad en la prevención de la COVID-19.

Casirivimab (REGN-10933) e indevimab (REGN-10987) (Ronapre®)

Características del producto: es una combinación de dos anticuerpos monoclonales humanos dirigida contra dos epítopes de la proteína S del SARS-CoV-2. Se ha indicado en combinación para reducir el riesgo de aparición de variantes de escape. Lo desarrolló *Regeneron Pharmaceuticals* y tiene aprobación de la FDA, la EMA y de autoridades regulatorias de múltiples países.[99,102]

Las recomendaciones para su indicación se basaron en el estudio REGEN-COV/Prevention Trial. Si bien en este ensayo clínico fase III, aleatorizado, se encontró una disminución del riesgo relativo de 92% de contraer COVID-19 sintomática posterior a una exposición, el estudio tuvo su fase de enrolamiento entre el 28 de enero y el 11 de marzo 2021,[102,103] en donde la variante Ómicron aún no aparecía. Los estudios recientes *in vitro* han mostrado que la capacidad de neutralización de estos anticuerpos monoclonales en la variante Ómicron es nula.[97] En este momento, en el ámbito mundial y especialmente en México, la variante dominante (80 a 95% de los casos) es la Ómicron; por lo tanto, sería de poca utilidad su administración.

Limitaciones de la evidencia: ninguna. Población blanco: no corresponde. Recomendaciones para su indicación: no corresponden. *Evidencia:* no se recomienda la combinación de casirivimab e indevimab para el tratamiento o prevención de la COVID-19, debido a que los estudios recientes *in vitro* muestran que su capacidad para inhibir la variante Ómicron es nula, independientemente de la concentración utilizada.[97] **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: la evidencia obtenida es de **I, grado de recomendación A**, acerca de la combinación de los anticuerpos monoclonales casirivimab e indevimab para la prevención de la COVID-19 posexposición. Se sugiere no indicarla porque su eficacia contra la variante dominante (B.1.1.529) es nula.

AZD7442. Cilgavimab (AZD 1061/CoV2130) y tixagevimab (AZD8895/CoV2196) (Evusheld®)

Evusheld®

Características del producto: AZD7442 es una combinación de dos anticuerpos monoclonales humanos, modificados para tener una vida media prolongada, que puede ser incluso hasta de 12 meses. Están dirigidos contra la proteína S del virus SARS-CoV, en dos epítopes mutua-

mente excluyentes, que permiten un mejor efecto en la neutralización. Se administra por vía intramuscular, dos ampolletas, cada una contiene uno de los anticuerpos monoclonales; ha demostrado sinergia y potencialización. Lo desarrolló AstraZeneca y tiene aprobación de la FDA para la prevención de la COVID-19, y aprobación de la EMA y del Reino Unido para prevención y tratamiento de la COVID-19.[99] **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia: es una combinación de dos anticuerpos monoclonales: cilgavimab y tixagevimab, dirigidos contras dos epítopes mutuamente excluyentes de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Sus características particulares lo hacen idóneo para la prevención de la COVID-19 porque tiene una vida media prolongada de alrededor de 12 meses. Además, su vía de administración es intramuscular, lo que hace más práctica su administración.[99] AZD7442 se evaluó extensamente en una plataforma que incluye: prevención preexposición, prevención posexposición, tratamiento de pacientes ambulatorios (no hospitalizados) y hospitalizados. Su recomendación se basa en dos ensayos clínicos nivel I, grado A. El primero es el estudio PROVENT, en el que se evaluó la utilidad de AZD7442 para prevenir la COVID-19 en pacientes en quienes se asumía una inapropiada respuesta a la vacunación, debido principalmente a inmunosenescencia, inmunosupresión, trasplante de órganos o enfermedades crónicas que pueden reducir la eficacia del sistema inmunológico: insuficiencia renal crónica y hepática, etc. En ese ensayo clínico fase III se incluyeron alrededor de 5000 pacientes sin evidencia de COVID-19 al momento de su intervención y después de 180 días de seguimiento se encontró que AZD 7442 fue capaz de reducir el riesgo de padecer COVID-19 sintomático en 83%. El segundo estudio fue el STORM CHASER que evaluó esta misma combinación de monoclonales para determinar su eficacia en la profilaxis posexposición. En este ensayo clínico se incluyeron alrededor de 1100 adultos que hubieran tenido contacto cercano con pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 confirmados por PCR. El seguimiento fue durante 180 días para evaluar el riesgo de COVID-19 sintomática. En este estudio, si bien no pudo alcanzarse el objetivo primario, lo cierto es que muchos de los intervenidos ya tenían una infección confirmada por PCR al momento de su intervención. Por lo anterior, se hizo un análisis post-HOC y se encontró que en quienes no estaban infectados al momento de la intervención con AZD7442, el riesgo de padecer COVID-19 sintomática se redujo en 92%. De esta manera, AZD7442 ha demostrado una alta eficacia para prevenir COVID-19 sintomática en condiciones de preexposición y posexposición. Es el único anticuerpo monoclonal que sigue siendo eficaz para la variante Ómicron, que cuenta con una vida media prolongada y que ha desarrollado ensayos clínicos de prevención. Podría considerarse el único anticuerpo monoclonal útil para la prevención de la COVID-19.[104]

Limitaciones de la evidencia: la utilidad de AZD7442 en la prevención de COVID-19 sintomática se basa en dos ensayos clínicos con evidencia nivel 1, grado A. Sin embargo, los desenlaces reportados aún no cuentan con la revisión por pares y ninguno de estos estudios se ha publicado, hasta el momento. La evidencia más reciente muestra que en estudios *in vitro*, AZD7442 mantiene su capacidad neutralizante contra la variante Ómicron, pero ésta es dosis-dependiente. No hay evidencia del desarrollo de variantes de escape en pacientes tratados con AZD7442.

Población blanco: con base en la población incluida en los ensayos clínicos y las condiciones de autorización de las entidades regulatorias, se recomienda la indicación de tixagevimab más cilgavimab como tratamiento preexposición para adultos y adolescentes (de ≥ 12 años

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

y con un peso de ≥ 40 kg) con infección por SARS-CoV-2 y que no han estado expuestos, recientemente, a un individuo con infección por SARS-CoV-2. De igual manera, las recomendaciones para su prescripción incluyen, pero no se limitan a:

1. Sujetos con inmunosupresión de moderada a severa y que pueden tener una respuesta inmunitaria inadecuada a la vacunación contra la COVID-19; o
2. No pueden vacunarse con ninguna vacuna COVID-19 disponible, debido al antecedente de reacciones adversas graves a una vacuna COVID-19 o cualquiera de sus componentes.

Las personas con alguna inmunosupresión son las que:

1. Están recibiendo tratamiento para tumores sólidos y neoplasias hematológicas malignas.
2. Recibieron un trasplante de órgano sólido y están en tratamiento inmunosupresor.
3. Recibieron terapia de células T con receptor de antígeno quimérico o un trasplante de células madre hematopoyéticas (en los dos años posteriores al trasplante o a la toma del tratamiento inmunosupresor).
4. Tienen una inmunodeficiencia primaria moderada o severa (por ejemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich).
5. Tienen una infección por VIH avanzada o no tratada (definida como personas con recuentos de células linfocitarias T CD4 menores de 200/mm^3, antecedentes de una enfermedad que define el SIDA sin reconstitución inmunitaria o manifestaciones clínicas de VIH sintomático).
6. Están recibiendo tratamiento activo con corticosteroides a dosis altas (es decir, ≥ 20 mg al día de prednisona o su equivalente, administrados durante más de 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabolitos, medicamentos inmunosupresores relacionados con trasplantes, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer que se clasifican como inmunosupresores graves, bloqueadores del factor de necrosis tumoral y otros agentes biológicos que son inmunosupresores o inmunomoduladores (por ejemplo, agentes que pierden células B).

   Recomendaciones para su indicación: cada envase de Evusheld® incluye un vial de tixagevimab y otro de cilgavimab, cada uno contiene una dosis única de 150 mg/1.5 mL (concentración de 100 mg/mL por vial). Estas dosis se administran en dos inyecciones intramusculares consecutivas, una en cada región glútea. Se recomienda una vigilancia posterior a la administración de 30 minutos.

7. Las personas que continúan cumpliendo con los criterios para tratamiento con tixagevimab más cilgavimab para la profilaxis preexposición y que permanecen en un entorno con circulación continua de SARS-CoV-2, pueden recibir una dosis cada seis meses.
8. Si un individuo ha recibido una vacuna contra la COVID-19, tixagevimab más cilgavimab debe administrarse ≥ 2 semanas después de la vacunación.

Observaciones: la vacunación sigue siendo la forma más efectiva de prevenir la infección por SARS-CoV-2, y debe considerarse la primera línea de prevención. Sin embargo, algunas personas no pueden ser vacunadas o tienen una respuesta inmunitaria inadecuada a las vacunas

anti-COVID-19. Otros pueden no haber sido completamente vacunados debido a reacciones adversas documentadas a las vacunas disponibles o sus componentes y su mejor opción es la inmunización pasiva.

Anticuerpos monoclonales contra COVID-19 y su utilidad como prevención y tratamiento en el paciente con cáncer

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 hubo una enorme preocupación acerca de si los enfermos con cáncer tendrían una evolución más grave y, por ende, mayor mortalidad, comparados con la población general.

Los primeros estudios publicados no mostraron diferencias importantes en los desenlaces en los pacientes con cáncer y COVID y la población general; sin embargo, estos primeros trabajos tenían una población reducida de enfermos con cáncer y, predominantemente, se trataba de enfermos con tumores sólidos.[105,106] En la actualidad, el CDC de Estados Unidos, en su listado de pacientes con factores de riesgo con evidencia científica, coloca al cáncer en el primer escaño.[107] Se describe que el paciente con cáncer tiene entre dos a tres veces más riesgo de padecer la COVID-19 que la población general.[108]

Inmunoterapia y COVID

La inmunoterapia es la rama de la Medicina que se basa en la prescripción de fármacos o principios terapéuticos para suprimir, estimular o inhibir bloqueos del sistema inmunitario. Esto ha permitido un gran desarrollo en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas e infecciosas. Entre éstos se encuentran: *a)* terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), *b)* anticuerpos dirigidos a blancos celulares (anti-CD20, anti-CD38), y *c)* puntos de control inmunológico (IPD), (PD-1, CTL4).

El desarrollo de la terapia inmunológica para tratar el cáncer en la última década ha sido vertiginoso, toda la información generada en la última década ha contribuido a entender las rutas de señalización de la inflamación grave por SARS-CoV-2, denominado síndrome de liberación de citocinas o "tormenta de citocinas."[109] El cáncer y la COVID comparten vías comunes de señalización en los procesos de patogénesis de estas dos enfermedades: *a)* producción de citocinas, donde destaca la interleucina 6 (IL-6); *b)* producción de interferón tipo 1; *c)* IPD); y *d)* receptores de andrógenos.[109,110]

En los primeros meses se planteó la necesidad de evaluar moléculas con posibles beneficios terapéuticos de fármacos existentes en el arsenal medicamentoso como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) producido por SARS-CoV-2, como esteroides, tocilizumab, ruxolitinib, baricitinib, etc., basado, además, en la experiencia del tratamiento de los eventos adversos asociados con la inmunoterapia, particularmente neumonitis, similar al SIRA de la COVID grave.[109,111]

Características del paciente con cáncer y COVID

Hoy se reconoce que el paciente con cáncer tiene mayor riesgo de complicaciones cuando se compara con la población general.[112] Esto se suma a factores de riesgo previamente descritos: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedades crónicas cardiovasculares, renales, hepáticas o pulmonares, entre otras.

Es importante considerar que la palabra cáncer engloba, en realidad, muchas enfermedades diferentes y, por ello, los pacientes con cáncer son una población heterogénea y tienen factores y variables que influyen en el riesgo de complicaciones cuando el paciente tiene COVID. Éstas son:

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

1. *Tipo de cáncer:* es mayor el riesgo en pacientes con neoplasias hematológicas, particularmente en leucemia mieloide aguda, con trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos. El riesgo de complicación con COVID-19 es tres a cuatro veces mayor en pacientes con neoplasias hematológicas comparado con la población general (62 *vs* 15%, respectivamente), y el riesgo de muerte se incrementa tres veces (33 *vs* 10%).[9] Los pacientes con tumores sólidos tienen menor riesgo que los anteriores, pero en este grupo, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón se consideran de mayor riesgo de complicaciones y muerte que los pacientes con otros tumores sólidos.
2. *Estadio clínico:* las complicaciones se ven incrementadas en pacientes con cáncer metastásico, con estadios avanzados de la enfermedad (etapas clínicas IV), y en aquellos con recaída o progresión de la enfermedad oncológica, y disminuye considerablemente en pacientes con remisión de la neoplasia.
3. *Tratamiento para el cáncer.* La mayor parte de los estudios coincide en que el riesgo aumenta en pacientes que están recibiendo o recibieron quimioterapia en los tres meses previos al episodio infeccioso por COVID-19. El riesgo es alto en pacientes tratados con inmunoterapia, particularmente anti-CD20 (en los 12 meses anteriores), anti-CD38 (en los seis meses previos), CAR-T (en los 24 meses anteriores), o algún fármaco inhibidor de PDI (PD-1, CTL-4), sin especificar el tiempo de tratamiento de estos últimos.
4. Otros grupos de alto riesgo son los pacientes postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (en los 12 meses anteriores a la infección), y quienes tienen enfermedad de injerto contra huésped.[113,114]

Las complicaciones en pacientes con COVID-19 y cáncer se relacionan con necesidad de hospitalización, ingreso a una unidad de cuidados intensivos, requerir ventilación mecánica y mortalidad.[115] Un estudio comparativo entre pacientes con y sin cáncer reportó mayor frecuencia de hospitalización en los primeros (55.2 *vs* 28.9%), incremento en el ingreso a cuidados intensivos (25.4 *vs* 11.7%) y en la mortalidad en los primeros 30 días (13.4 *vs* 1.6%).[8]

Estudios llevados a cabo en población oncológica mexicana han reportado como factores de mal pronóstico: una baja ECOG (escala que evalúa la calidad de vida en el paciente con cáncer), enfermedad oncológica activa, estar recibiendo quimioterapia y la disnea.[116] En el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, en una cohorte de 433 pacientes, el mayor porcentaje de hospitalizaciones se registró en pacientes con cáncer avanzado, neoplasias hematológicas y en los de mayor edad. En el análisis de mortalidad, solo la edad fue el factor de riesgo asociado.[117]

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas en el paciente con cáncer y COVID-19 tienen como objetivos evitar las complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2 y disminuir la mortalidad. Estas diferentes estrategias deben repercutir positivamente en la evolución del paciente con cáncer y evitar retrasar al mínimo el tratamiento oncológico, lo que debe reflejarse en mayor supervivencia.

En el momento actual (enero 2022) existen diversos tratamientos que se indican en cuatro escenarios en el enfermo con cáncer: *1)* el paciente no expuesto directamente a COVID-19; *2)* el paciente expuesto a COVID-19 que no está

infectado, *3)* pacientes con infección de leve a moderada, y *4)* pacientes con enfermedad grave o críticamente enfermos.[118]

En el primero se incluye la prevención con las diferentes vacunas disponibles en el mundo, incluyendo las dos dosis iniciales y el refuerzo. Para el segundo escenario pueden indicarse anticuerpos monoclonales. Para el escenario 3 pueden prescribirse anticuerpos monoclonales y algunos de los nuevos antivirales disponibles contra SARS-CoV-2. Para el grupo 4 están indicados algunos inmunomoduladores y antivirales y se están estudiando los anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales limitan la fusión viral con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2).[119] Su indicación a pacientes con infección leve a moderada y que tienen factores de riesgo de complicación. Se recomienda su administración en los primeros cinco días de inicio de los síntomas, con lo que puede disminuirse entre 70 y 80% el riesgo de hospitalización o muerte.

Otra aplicación de los anticuerpos monoclonales, que se está evaluando, es en prevención para pacientes con preexposición (incluyendo pacientes con cáncer), con contraindicación para recibir la vacuna contra COVID-19 o por la exposición a fármacos que producen linfopenia, en quienes la respuesta a la vacuna es muy pobre o nula.

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta el momento son:

1. Bamlanivimab + Etesevimab, dosis de 1400 mg. No tienen actividad contra la variante Delta ni Ómicron por eso se suspendió su indicación en junio de 2021.[96]
2. Casirivimab más imdevimab (REGEN-COV), aprobado en noviembre de 2020, dosis de 1200 mg. Poco efectivo contra la variante Ómicron. Pueden indicarse a pacientes sin exposición (600 mg cada cuatro semanas), en quienes esté contraindicada la vacunación, disminuyendo el riesgo en 81.4% (1.5 en pacientes *vs* 7.8% en placebo).[103]
3. Sotrovimab. Sí tiene actividad contra la variante Ómicron, por eso es el único que se está indicando en el brote actual.[100]
4. Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld). Mantiene su actividad contra Ómicron y se indica para profilaxis preexposición en pacientes con inmunocompromiso grave, sin respuesta a la vacunación (BIIa) o no aptos para ser vacunados (AIIa).[97]

No hay muchos estudios con los anticuerpos monoclonales en pacientes con cáncer. Un estudio retrospectivo en un centro médico de California, EUA, evaluó 42 pacientes (35 con balanivimab y 7 con casirivimab-imdevimab), 76% con neoplasias hematológicas, 40% con trasplante alogénico, 12% con trasplante autólogo y 7% en tratamiento con CAR-T. Cinco pacientes requirieron hospitalización, encontrando como único factor de riesgo el uso de CAR-T. Este estudio tiene una muestra muy pequeña para poder tener conclusiones suficientemente sólidas.[121]

Vacunación

Los diferentes grupos oncológicos en el mundo promovieron priorizar la vacunación contra COVID-19. Sin embargo, las tasas de seroconversión en pacientes con cáncer son mucho menores cuando se han comparado con pacientes controles. Esta baja seroconversión es más acentuada en pacientes con neoplasias hematológicas, particularmente en pacientes que reciben fármacos que condicionan linfopenia prolongada, y en pacientes vacunados durante la quimioterapia o durante los primeros tres meses de haberla finalizado.[106,122,123] En estos pacientes se ha pro-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

puesto un refuerzo con tercera dosis con una vacuna diferente.[76]

Los fármacos antivirales se vislumbran hoy como una opción muy alentadora en la lucha contra la pandemia para los pacientes con riesgo alto de complicaciones y hospitalización. Remdesivir, molnupiravir o paxlovid (nirmatrelvir-ritonavir), están actualmente recomendados en pacientes ambulatorios de alto riesgo en los primeros días del inicio de los síntomas.[68,76,124]

La pandemia por COVID-19 nos enfrenta a constantes retos y amenazas. Las mutaciones virales han condicionado cambios en la eficacia de las diferentes vacunas y de los anticuerpos monoclonales disponibles. Estos constantes cambios requieren que los médicos se actualicen constantemente en las recomendaciones emitidas por autoridades internacionales y nacionales.

Los enfermos con cáncer son una población vulnerable con múltiples factores de riesgo derivados del tipo de neoplasia, del estadio clínico y del tratamiento oncológico que hayan recibido o que estén recibiendo. Es indispensable conocer el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de COVID-19 para mejorar el pronóstico de pacientes con factores de riesgo de complicación. Aunado a lo anterior continuar promoviendo las medidas preventivas de distanciamiento y uso de mascarilla y lavado de manos.

CONCLUSIONES

Esta revisión y trabajo multidisciplinario permite concluir que:

1. La importancia del seguimiento genómico evolutivo del SARS-CoV-2 es vital para poder establecer el comportamiento epidemiológico de la pandemia, sus cambios en materia de diagnóstico y en especial su comportamiento clínico, así como su respuesta al manejo preventivo y terapéutico de este reto biológico.
2. La prevención mediante vacuna sigue siendo la mejor herramienta para poder establecer mecanismos de protección contra el virus, ya que ha favorecido una disminución sustancial de las hospitalizaciones y mortalidad asociadas. Es importante reflexionar que, aunque la vacunación homóloga es aún el estándar aceptado, hay que considerar la eficacia de las vacunas para disminuir la hospitalización y la muerte de los esquemas heterólogos (Pfizer/ Astra Zeneca, Sinovac /Astra Zeneca), que han documentado cifras de protección superiores al 90%.
3. La evidencia mundial muestra al grupo de mujeres embarazadas como uno de los de mayor vulnerabilidad, aun a pesar de la juventud asociada y menores comorbilidades, por lo que hoy día el beneficio de la vacunación materna para disminuir la mortalidad en este grupo no tiene discusión. Además, al efecto de la vacuna se suma el beneficio potencial inferido ya por algunos estudios, de protección indirecta al producto de la gestación, tanto a través del paso de anticuerpos transplacentarios como de los trasferidos a través de la leche humana.
4. Si bien las nuevas evidencias de que las subcepas más recientes del SARS-CoV-2 pueden tener un comportamiento más evasivo a la identificación antigénica diagnóstica, afortunadamente la versatilidad de las pruebas moleculares (PCR) ha permitido una adaptación rápida para mantenerse como el patrón de referencia para este fin.
5. No existe discusión en relación con el gran beneficio otorgado por una buena interpretación de la imagen diagnóstica;

no obstante, su abuso en la cantidad de estudios, no aporta valor para la adecuada evolución de un paciente con COVID-19 grave.

6. El camino recorrido en la búsqueda de un tratamiento farmacológico efectivo contra esta infección ha sido difícil y contradictorio, no obstante, los resultados asociados a los nuevos antivirales muestran hoy día una ruta de mayor eficacia y seguridad clínica.

7. La indicación de anticuerpos monoclonales, en especial en poblaciones vulnerables y altamente susceptibles, se mostró como una alternativa de protección para personas que no pueden ser vacunadas o tienen una respuesta inmunitaria inadecuada a las vacunas anti-COVID-19. A pesar de ello en la actualidad muchos de los aprobados durante la pandemia han perdido su promesa de eficacia ante las cepas Ómicron. Por eso se considera a la luz de las nuevas evidencias (varias de ellas aún en investigación) a sottrovimab y la combinación de tixagevimab con colgavimab (que tienen actividad contra la variante Ómicron), por eso es el único que está indicándose en el brote actual y a la molécula AZD7442 que ha mostrado una alta eficacia para prevenir la COVID-19 sintomática tanto en condiciones de preexposición como posexposición, y es eficaz para la variante Ómicron, dado que cuenta con una vida media prolongada y que ha desarrollado ensayos clínicos de prevención como la alternativa más prometedora. No obstante, se recomienda esperar a contar con los resultados finales de los estudios en curso.

Declaración

El documento tiene el aval del Colegio de Medicina Interna de México.

El nivel de evidencia y el grado de recomendaciones emitido fueron desarrollados por el grupo de especialistas, autores de este texto, con apoyo irrestricto de Laboratorios AstraZeneca, quienes mantuvieron su autonomía para la revisión sistemática y el análisis de la evidencia y la revisión del documento final.

REFERENCIAS

1. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, et al. The molecular virology of coronaviruses. J Biol Chem 2020; 295 (37): 12910-34. doi: 10.1074/jbc
2. Torbati E, Krause KL, Ussher JE. The Immune Response to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. Viruses 2021; 13 (10): 1911. doi: 10.3390/v13101911
3. Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 – What Do They Mean? JAMA 2021; 325 (6): 529-31. doi: 10.1001/jama.2020.27124
4. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. Nat Microbiol 2020; 5 (4): 529-30. doi: 10.1038/s41564-020-0690-4
5. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. Cell Mol Life Sci 2016; 73 (23): 4433-48. doi: 10.1007/s00018-016-2299-6
6. Zhou P, Yang XL, Wang XD, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579 (7798): 270-73. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
7. Jaimes JA, André NM, Chappie JS, Millet J, et al. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. J Mol Biol 2020; 432 (10): 3309-25. doi: 10.1016/j.jmb.2020.04.009
8. who.int (internet). WHO; (actualizado 8 enero 2021, citado 13 enero 2022) Disponible en: https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants
9. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science. 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658326; PMCID: PMC8128288.
10. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Díaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature. 2021 May;593(7858):270-274. doi: 10.1038/s41586-021-03426-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33723411
11. Ecdc.europa.eu (internet). Unión Europea: ECDC; (actualizado 10 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

en: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern (accesado Ene 14, 2022)

12. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. 2021 Apr;26(16):2100348. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348. PMID: 33890566; PMCID: PMC8063589.
13. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med 2021 May 20;384(20):1885-1898. doi: 10.1056/NEJMoa2102214. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33725432; PMCID: PMC7993410
14. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science. 2021 May 21;372(6544):815-821. doi: 10.1126/science.abh2644. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853970; PMCID: PMC8139423.
15. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell. 2021 May 27;184(11):2939-2954.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33852911; PMCID: PMC8008340.
16. Dagpunar J. Interim estimates of increased transmissibility, growth rate, and reproduction number of the Covid-19 B.1.617.2 variant of concern in the United Kingdom. medRxiv. 2021;doi:doi.org/10.11/2021.06.03.21258293
17. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet. 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139198; PMCID: PMC8201647.
18. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against Delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. BMJ. 2021 Dec 15;375:e068848. doi: 10.1136/bmj-2021-068848. PMID: 34911691; PMCID: PMC8671836
19. Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Visseaux B, et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. Anaesth Crit Care Pain Med. 2022 Feb;41(1):100998. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100998. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34902630; PMCID: PMC8660660
20. UKHSA: The spread of Omicron and replacement of Delta in the UK, 5 January 2022 - GOV.UK https://www.gov.uk/government/publications/ukhsa-the-spread-of-omicron-and-replacement-of-Delta-in-the-uk-5-january-2022
21. Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! Indian J Pediatr. 2022 Jan 13:1–7. doi: 10.1007/s12098-022-04077-4. Epub ahead of print. PMID: 35025038; PMCID: PMC8756165.
22. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021 Dec 11;398(10317):2126-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6. Epub 2021 Dec 3. Erratum in: Lancet. 2022 Jan 8;399(10320):142. PMID: 34871545; PMCID: PMC8640673
23. Araf Y, Akter F, Tang Y, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. J Med Virol. 2022 Jan 12. doi: 10.1002/jmv.27588. Epub ahead of print. PMID: 35023191
24. Mahase E. Covid-19: What do we know about omicron sublineages? BMJ 2022 Feb 11;376:o358. doi: 10.1136/bmj.o358. PMID: 35149516.
25. Outbreak.info (internet). Outbreak.info; (actualizado 15 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible en : https://outbreak.info/situation-reports?pango=BA.1&loc=ZAF&loc=GBR&loc=USA&selected=ZAF
26. who.int (internet). WHO; (actualizado 10 febrero 2022, citado 13 febrero 2022) Disponible en: https://www.who.int/teams/risk-communication/epi-win-updates
27. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. Lancet 2022 Jan 29;399(10323):437-446. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065011; PMCID: PMC8769664.
28. Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med 2022 Feb 3;386(5):494-496. doi: 10.1056/NEJMc2119270. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34965358; PMCID: PMC8757569.
29. Ecdc.europa.eu (internet). Unión Europea: ECDC; (actualizado 20 diciembre 2021, citado 11 febrero 2022) Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/methods-detection-and-characterisation-sars-cov-2-variants-first-update
30. En.ssi.dk (internet). Holanda: SSI; (actualizado 20 enero 2022)[citado 2022 Feb 13]. Disponible en: https://en.ssi.dk/news/news/2022/omicron-variant-ba2-accounts-for-almost-half-of-all-danish-omicron-cases
31. En.ssi.dk (internet). Dinamarca: SSI; (actualizado 31 enero 2022)[citado 2022 Feb 13]. Disponible en: https://en.ssi.dk/news/news/2022/ba2-more-transmissible-than-ba1-vaccinated-less-likely-to-infected-pass-on-infection
32. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. medRxiv . 2022 Jan 30 [cited 2022 Feb 13];2022.01.28.22270044. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1 doi: https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044
33. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. J Med Virol 2022 Jan 18. doi: 10.1002/jmv.27601. Epub ahead of print. PMID: 35043399.
34. who.int (internet). WHO; (actualizado 7 diciembre 2021, citado 15 enero 2021) Disponible en: (http://www.who.int/newsroom/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-7-december-2021).

35. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. J Clin Epidemiol. 2016 Dec;80:3-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27452192..

36. Barros J. Hammerschmidt S, Cossmann A, et al. Immune responses against SARS.CoV-2 variants after heterologus and homologous ChAdOx1nCoV-19/BNT162B2 vaccination. Nature. 2021 Sep;27(9):1525-1529. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34262158; PMCID: PMC8440184.

37. Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. medRxiv. doi: 10.1101/2021.10.26.21265397.

38. Martinez-Baz I, Trobajo-Sanmartin C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. Euro Surveill. 2021 Sep;26(39):2100894. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894. PMID: 34596016; PMCID: PMC8485582..

39. Wanlapakorn N, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, et al. Safety and immunogenicity of heterologous and homologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines in healthy adults. medRxiv, doi:10.1101/2021.11.04.21265908.

40. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2021 Sep 4;398(10303):856-869. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01694-9. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370971; PMCID: PMC8346248..

41. Benning L, Töllner M, Hidmark A, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 Prime-Boost Vaccination Induces Strong Humoral Responses among Health Care Workers. Vaccines (Basel). 2021 Aug 4;9(8):857. doi: 10.3390/vaccines9080857. PMID: 34451982; PMCID: PMC8402499.

42. Munro APS, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021 Dec 18;398(10318):2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3. Epub 2021 Dec 2. Erratum in: Lancet. 2021 Dec 18;398(10318):2246. PMID: 34863358; PMCID: PMC8639161.

43. News.yahoo.com (internet). Chile: Yahoo!; (actualizado 5 Agosto 2021; citado 11 febrero 2022) Disponible en: https://news.yahoo.com/chile-covid-19-vaccine-boosters-183448343.html

44. nytimes.com (internet). Estados Unidos; New York Times; (actualizado febrero 11, 2022, citado febrero 11 2022) Disponible en: https://www.nytimes.com/2021/12/23/world/middleeast/israel-vaccine-4th-dose.html.

45. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.

46. Fares Qeadan, Nana A. Mensah, Benjamin Tingey, et al. Stanford. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective análisis BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Apr 16;21(1):305. doi: 10.1186/s12884-021-03772-y. PMID: 33863292; PMCID: PMC8051832.

47. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, et al. COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. Am J Obstet Gynecol. 2021 Jul;225(1):77.e1-77.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515516; PMCID: PMC7838012.

48. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C. Pregnant women with SARS-COV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched abalysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Feb;57(2):224-231. doi: 10.1002/uog.23575. PMID: 33320401

49. Martinez-Portilla RJ, Smith ER, He S, et al. Young pregnant women are also at an increased risk of mortality and severe illness due to coronavirus disease 2019: analysis of the Mexican National Surveillance Program. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4):404-407. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1197. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33345802; PMCID: PMC7837025.

50. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know Obstet Gynecol. 2021 Mar 1;137(3):408-414. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290. Erratum in: Obstet Gynecol. 2021 May 1;137(5):962. PMID: 33370015; PMCID: PMC7884084

51. cdc.gov(internet). Estados Unidos: cdc; (actualizado 8 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html

52. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2021 Sep;225(3):303.e1-303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775692; PMCID: PMC7997025.

53. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, et al. COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2021 Sep 17;21(1):632. doi: 10.1186/s12884-021-04051-6. PMID: 34535094; PMCID: PMC8447894.

54. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, et al. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women: a systematic review. Expert Rev Vaccines. 2021 Dec;20(12):1619-1628. doi: 10.1080/14760584.2021.1986390. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34592123; PMCID: PMC8515785.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

55. Gob.mx (internet). México: gob.mx; 2022 (actualizado 04 de enero de 2022; citado 11, febrero 2022) Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/690500/MM_2021_SE52.pdf
56. infobae.com (internet). México: infobae; 2022 (citado 11, febrero 2022) Disponible en: https://www.infobae.com/america/mexico/2021/06/09/embarazadas-vacunadas-en-mexico-van-casi-92000-inmunizadas-contra-covid-19/
57. Khalid M, Selvam K, Jeffry AJ, et al. Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics 2022 Jan 4;12(1):110. doi: 10.3390/diagnostics12010110. PMID: 35054277; PMCID: PMC8774565
58. Dinnes J, Deeks J, Berhane S, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 24;3(3):CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.pub2. PMID: 33760236; PMCID: PMC807859.
59. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, et al. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2021 Apr 20;59(5):e02881-20. doi: 10.1128/JCM.02881-20. PMID: 33504593; PMCID: PMC8091856.
60. cdc.gov (internet) Estados Unidos; CDC; (actualizado 5 de octure del 2021) (citado el 14 de febrero del 2022) Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/testing-non-healthcare-workplaces.html)
61. Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, De la Fuente-Muñoz E et al. Serological Tests in the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. Diagnostics (Basel). 2021 Apr 9;11(4):678. doi: 10.3390/diagnostics11040678. PMID: 33918840; PMCID: PMC8069538.
62. Mercado M, Malagón-Rojas J, Delgado G, et al. Evaluation of nine serological rapid tests for the detection of SARS-CoV-2. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e149. doi: 10.26633/RPSP.2020.149.
63. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees T, et al. CO- RADS A categorial CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation, Radiology 2020 Aug;296(2):E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402
64. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Sever COVID-19, Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020 Mar 30;2(2):e200047. doi: 10.1148/ryct.2020200047. PMID: 33778560; PMCID: PMC7233443
65. Meglio L, Carriero S, Biondetti P, et al. Chest imaging in patients with acute respiratory failure because of coronavirus disease 2019, Curr Opin Crit Care 2022 Feb 1;28(1):17-24. doi: 10.1097/MCC.0000000000000906. PMID: 34864792; PMCID: PMC8711303
66. Juárez F, García M, Huerta A, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, Neumología y Cirutía de Tórax 2020; 79 (2): 71-77 doi:10.35366/94630
67. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol. 2021 Sep;28(9):740-746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34381216; PMCID: PMC8437801
68. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688
69. Nih.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 (actualizado abril 21–2021) (citado febrero 11, 2022). Disponible en: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf
70. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. N Engl J Med. 2022 Jan 26:NEJMc2119407. doi: 10.1056/NEJMc2119407. Epub ahead of print. PMID: 35081300; PMCID: PMC8809508.
71. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, et al. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. J Med Chem. 2016 Jul 28;59(14):6595-628. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01461. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26878082; PMCID: PMC7075650.
72. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 22 diciembre 2021) (citado 11 febrero 2022) Disponible en: https://www.fda.gov/media/155050/download.
73. Wen W, Chen C, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19:a meta-analysis. Ann Med. 2022 Dec;54(1):516-523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936. PMID: 35118917; PMCID: PMC8820829.
74. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396):eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653. PMID: 28659436; PMCID: PMC5567817.
75. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. N Engl J Med 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788
76. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.

77. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in non-human primates and has an extended half-life in humans. Sci Transl Med. 2022 Jan 25:eabl8124. doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124. Epub ahead of print. PMID: 35076282.

78. Su W, Sia SF, Schmitz AJ, et al. Neutralizing Monoclonal Antibodies That Target the Spike Receptor Binding Domain Confer Fc Receptor-Independent Protection against SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters. mBio. 2021 Oct 26;12(5):e0239521. doi: 10.1128/mBio.02395-21. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34517754; PMCID: PMC8546861.

79. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

80. De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clin Microbiol Rev. 2016 Jul;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15. PMID: 27281742; PMCID: PMC4978613

81. who.int (internet). WHO; (actualizado 2 marzo 2021, citado 14 enero 2022) Disponible en: (WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1; https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1)

82. who.int (internet). WHO; (actualizado 14 enero 2022, citado 14 enero 2022) Disponible en: WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1 Living Guideline

83. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next?. British Journal of Pharmacology. 2020 Nov;177(21):4813-4824. doi: 10.1111/bph.15072. Epub 2020 May 15. PMID: 32329520; PMCID: PMC7264618.

84. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 31 diciembre 2020) (citado 11 febrero 2022) Disponible en:(https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020)

85. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. New Eng J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Epub 2020 May 27. PMID: 32459919; PMCID: PMC7377062

86. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32275812; PMCID: PMC7169476..

87. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 4 enero 2022) (citado 11 febrero2022). https://web.archive.org/web/20220124032947/https://www.fda.gov/media/137566/download)

88. Unamglobal.unam.mx (internet) México; UNAM; (actualizado 23 de Marzo de 2020) (citado 14 enero del 2022) Disponible en: https://unamglobal.unam.mx/who-launches-global-megatrial-of-the-four-most-promising-coronavirus-treatments/

89. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, et al. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. J Antimicrob Chemother. 2009 Oct;64(4):741-6. doi: 10.1093/jac/dkp274. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19643775; PMCID: PMC2740635.

90. Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018 Jul 27;62(8):e00766-18. doi: 10.1128/AAC.00766-18. PMID: 29891600; PMCID: PMC6105843.

91. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses–drug discovery and therapeutic options. Nat Rev Drug Discov. 2016 May;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26868298; PMCID: PMC7097181.

92. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. Crit Care. 2015 Feb 20;19(1):46. doi: 10.1186/s13054-015-0764-5. PMID: 25888424; PMCID: PMC4348153..

93. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434

94. who.int (internet). WHO; (actualizado 23 noviembre 2021, citado 14 enero 2022) Disponible en:https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2.

95. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ 2021 Mar 1;372:n526. doi: 10.1136/bmj.n526. PMID: 33649077..

96. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260849; PMCID: PMC8314785

97. Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. Nature. 2021 Dec 23. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3. Epub ahead of print. PMID: 35016194..

98. Choudhary MC, Chew KW, Deo R, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Resistance with Monoclonal Antibody Therapy. medRxiv. medRxiv [Preprint]. 2021 Sep 15:2021.09.03.21263105. doi: 10.1101/2021.09.03.21263105. PMID: 34545376; PMCID: PMC8452115

99. Hwang YC, Lu RM, Su SC, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. Journal of Biomedical Science. 2022 Jan 4;29(1):1. doi: 10.1186/s12929-021-00784-w. PMID: 34983527; PMCID: PMC8724751..

100. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493

1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189.

101. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23:S1473-3099(21)00751-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9. Epub ahead of print. PMID: 34953520; PMCID: PMC8700279.
102. O'Brien M, Forleo-Neto E, Musser B, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med. 2021: 23;385(13):1184-1195. doi:10.1056/NEJMoa2109682. Epub 2021 Aug 4.
103. Weinreich D, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):e81.doi: 10.1056/NEJMoa2108163.
104. Nih.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 (actualizado febrero 1–2022) (citado febrero 11, 2022). Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/
105. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
106. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, et al. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. Cancer Biol Med. 2020 Aug 15;17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.
107. Cdc.gov (internet) Estados Unidos; CDC; (actualizado el 9 enero 2022)(citado el 11 febrero 2022)Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html.
108. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, et al. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. JCO Glob Oncol 2020; 6: 557-559. doi: 10.1200/GO.20.00097.
109. Zong Z, Wei Y, Ren J, et al. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. Mol Cancer 2021; 20: 76. doi: 10.1186/s12943-021-01363-1.
110. Iovino L, Thur LA, Gnjatic S, et al. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy. J Immunother Cancer 2021; 9: e002392. doi: 10.1136/jitc-2021-002392.
111. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics 2021; 11: 316-329. doi: 10.7150/thno.49713.
112. Sun L, Surya S, Le AN, et al. Rates of COVID-19-related Outcomes in Cancer compared to non-Cancer Patients. medRxiv [Preprint]. 2020 Aug 15:2020.08.14.20174961. doi: 10.1101/2020.08.14.20174961.
113. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol 2020; 13: 133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7.
114. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. Br J Haematol 2020; 190: e16-e20. doi: 10.1111/bjh.16801.
115. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; 21: 335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
116. Ruiz-Garcia E, Peña-Nieves A, Alegria-Baños J, et al. Prognostic factors in cancer patients infected with SARS-CoV-2: a Latin American country results. Ther Adv Chronic Dis 2021 26; 12: 20406223211047755. doi: 10.1177/20406223211047755.
117. De la Rosa-Martínez D, Aranda-Audelo M, Martin-Onraet A, et al. Clinical characteristics and outcomes in a cohort of oncologic patients with COVID-19 during the first year of the pandemic in Mexico. Cancer Med 2022. doi: 10.1002/cam4.4582.
118. Heil EL, Kottilil S. The goldilocks time for Remdesivir - Is any indication just right? N Engl J Med. 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMe2118579
119. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, at al. Recent advances in management of COVID-19: A review. Biomed Pharmacother 2021; 143:112107. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112107.
120. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: e81. doi: 10.1056/NEJMoa2108163.
121. Puing AG, Ho S, Frankel P, et al. SARS-CoV-2 Specific Monoclonal Antibody for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Cancer Patients: A Single-center Experience. J Infect Dis 2021: jiab406. doi: 10.1093/infdis/jiab406.
122. Guven DC, Sahin TK, Kilickap S, et al. Antibody Responses to COVID-19 Vaccination in Cancer: A Systematic Review. Front Oncol 2021; 11: 759108. doi: 10.3389/fonc.2021.759108.
123. Tran S, Truong TH, Narendran A. Evaluation of COVID-19 vaccine response in patients with cancer: An interim analysis. Eur J Cancer 2021; 159: 259-274. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.013.
124. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. BMJ 2021; 375: n2713. doi: 10.1136/bmj.n2713.

Sirza®

¡Nuevo!

Precisión en todas partes

Es una combinación para el tratamiento de la diabetes tipo2:

Metformina:
Hipoglucemiante

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

Resveratrol:
Antioxidante

Polifenol extraído de la cáscara de la uva

Sus efectos principales son:

- **Disminución** de la producción hepática de glucosa
- **Aumento** del uso de glucosa periférica por los músculos

Mediante la activación de SIRT1:

- **Evita la apoptosis** de células beta
- **Mejora la sensibilidad** a la insulina

Consulte la IPP

SIRZ-01A-21
NÚMERO DE ENTRADA: 2033002026C6035

Itra®

Senosiain®

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 322-334.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

El *triage* como herramienta de priorización en los servicios de urgencias

Triage as prioritization tool at emergency services.

Laura Herrera-Almanza,[1] Alejandro Hernández-Martínez,[1] Mabel Dahiana Roldan-Tabares,[1] Felipe Hernández-Restrepo,[1] María Camila Thowinson-Hernández,[1] Gabriela Coronado-Magalhães,[1] Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo,[1] Lina María Martínez-Sánchez[2]

Resumen

El *triage* es un sistema de puntuación que permite priorizar la atención de pacientes con base en la clasificación de su agudeza y gravedad clínica. A su vez, permite reconocer los recursos que deben disponerse para cada uno de los pacientes según la severidad de su padecimiento. En esta revisión se plantean cinco sistemas desarrollados y aplicados en todo el mundo: la *Australian Triage Scale* (ATS), la *Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale* (CTAS), el *Manchester Triage System* (MTS), el *Emergency Severity Index* (ESI) y el Sistema Español de Triaje (SET) adoptado por la Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES) a partir del *Model Andorrá de Triatge* (MAT). Existen multiples factores que influyen para acudir a los servicios de Urgencias: ubicación, edad, género, día de la semana y la hora. Si bien existen diversas herramientas para llevar a cabo el *triage*, en general permite la clasificación de los pacientes y repercute en la calidad y oportunidad de la atención.

PALABRAS CLAVE: *Triage*; hospital; servicios médicos de urgencia; atención de pacientes.

Abstract

Triage is a scoring system that allows prioritizing patient care based on the classification of patients according the acuteness and clinical severity of each of them. In turn, it allows recognizing the resources that they should have for each of the patients according to the severity of their disease. In this article, five systems that have been developed and used around the world are proposed: the Australian Triage Scale (ATS), the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS), the Manchester Triage System (MTS), the Emergency Severity Index (ESI) and the Spanish Triage System (SET) adopted by the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES) based on the Andorrá Triatge Model (MAT). There are multiple factors that influence when going to the emergency services, such as location, age, gender, day of the week and time. Triage is a methodology applied worldwide for the prioritization of patients who goes to an emergency service. Although there are several tools to carry it out, in general it allows the classification of patients and impacting the quality and timing of care.

KEYWORDS: Triage; Hospital; Emergency medicine; Patient care.

[1] Estudiante de Medicina.
[2] Magister, docente titular.
Grupo de investigación de Medicina Interna, línea de hematología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 8 de diciembre 2019

Aceptado: 14 de marzo 2020

Correspondencia
Yuban Sebastian Cuartas Agudelo
yuban.cuartas@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Herrera-Almanza L, Hernández-Martínez A, Roldan-Tabares MD, Hernández-Restrepo F, Thowinson-Hernández MC, Coronado-Magalhães G, Cuartas-Agudelo YS, Martínez-Sánchez LM. El *triage* como herramienta de priorización en los servicios de urgencias. Med Int Mex 2022; 38 (2): 322-334.

ANTECEDENTES

El término *triage* surgió del neologismo francés *trier,* que significa seleccionar o clasificar, término que se empezó a utilizar desde las primeras batallas napoleónicas, cuando los jefes médicos de las tropas, bajo la orden de que los soldados que no tuvieran la capacidad de recuperarse debían dejarse en el frente de batalla y solo se asistierían y se llevarían al hospital a los que pudieran recuperarse y volver al campo de batalla.[1,2] Este sistema, si en aquel entonces podía llamarse así, fue mejorando con el paso del tiempo hasta ser implementado como todo un sistema de selección y priorización de pacientes heridos en la primera Guerra Mundial y en otros conflictos mundiales de los siglos XIX y XX, para así convertirse en un sistema médico organizado a finales del siglo XX en el Reino Unido, Estados Unidos y Europa.[3,4] Hoy en día se define como un sistema de clasificación médica de pacientes según su estado de salud orientada a su posibilidad de supervivencia. Consiste en una breve evaluación clínica que determina el tiempo y la secuencia en la que el paciente será atendido, ya sea en el ámbito prehospitalario o en el servicio de Urgencias.[5,6]

El *triage* es un método decisivo para una atención efectiva de los pacientes que pasan por un incidente mayor ya que su objetivo es priorizar, en función de la agudización y gravedad clínica. Proporciona un método de distribución de recursos en la atención médica según las necesidades de cada paciente.[7,8] Se aplica con el propósito de definir el orden en que los pacientes recibirán tratamiento y transporte en función de su condición, pronóstico y disponibilidad de recursos.[9] A pesar de que el *triage* tiene como principal objetivo la clasificación de pacientes, otras funciones que han sido descritas son: la identificación de pacientes en situación de riesgo vital, asegurar la priorización en función del nivel de clasificación, decidir el área más apropiada para atenderlos, aportar información acerca del proceso asistencial, disponer de información para familiares, mejorar el flujo de pacientes y la congestión del servicio, entre otros.[1,10]

En los últimos años se han descrito cinco sistemas de puntuación de *triage* estructurado con una amplia implementación en el ámbito mundial:[1,11]

1. *Australian Triage Scale* (ATS).
2. *Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale* (CTAS).
3. *Manchester Triage System* (MTS).
4. *Emergency Severit Index* (ESI).
5. Sistema Español de Triaje (SET) adoptado por la Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES) a partir del *Model Andorrá de Triatge*: MAT.

Estos sistemas, a su vez, pueden diferir; sin embargo, no existe una forma única de considerar correcta la realización o justificación en el *triage*.[8] En la actualidad se aplican muchos métodos, la mayor parte clasifica a los pacientes en varios niveles. El número 1 corresponde a quienes tienen prioridad inmediata, que se codifica en rojo. El número 2 es para los pacientes que deben esperar, se representa con amarillo. El 3 se adjudica a pacientes con lesiones menos graves o "heridos que ingresan caminando", se representa con verde. El 4 corresponde a los pacientes con un pronóstico pobre; es decir, que no tienen justificación para gastar recursos limitados en ellos y se representa con negro o azul.[12] La mayor parte de los sistemas de clasificación incorporan evaluaciones simples de la función neurológica, respiratoria y circulatoria. Entre estas herramientas de puntuación prehospitalaria se encuentran: el puntaje revisado del trauma, el puntaje CRAMS (circulación, respiración, abdomen, tórax, motor, habla) y MGAP (mecanismo, GCS, edad, presión arterial).[11]

DESARROLLO

El panorama general respecto al *triage* es muy variado, con cambios regionales importantes en las características de los pacientes que llegan a los servicios de Urgencias y su clasificación:

Motivo de consulta

En un estudio que evaluó de forma independiente el Sistema de Triaje de Manchester en los centros de Urgencias de tres hospitales europeos (dos en los Países Bajos y uno en Portugal), se encontró que en todos los centros los traumatismos o lesiones musculares fueron los motivos de consulta más frecuentes, seguidos por las causas gastrointestinales.[13] Un ensayo llevado a cabo en Australia y otro en Suecia reportaron, como motivo de consulta más frecuente, el dolor abdominal, mientras en un estudio de Arabia Saudita el primer lugar corresponde al dolor torácico.[14,15,16] Un panorama similar se evidencia en el estudio de Rodríguez-Páez y colaboradores, realizado en Bogotá, Colombia, donde las principales causas de consulta al servicio de Urgencias fueron los traumatismos y las *alteraciones gastrointestinales*.[17]

Edad

En la población pediátrica, los menores de un año son los de mayor frecuencia de consulta, el principal motivo de ésta son las alteraciones en el sistema respiratorio. En el grupo etario comprendido entre los 15 y 59 años de edad, los traumatismos son la principal causa de consulta a los servicios de Urgencias. Luego de los 60 años, las enfermedades cardiovasculares representan el primer lugar.[18] Es importante resaltar que en este último grupo etario se encuentra la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, y en su mayoría quienes consultan padecen: diabetes e hipertensión arterial, entre otras. Según Hernández y coautores en esta población, quienes más consultan se encuentran entre los 70 y 74 años.[19] La edad pareciera influir en la prioridad de la atención, pues es menor el porcentaje de pacientes clasificados como prioridad alta en los ancianos mayores de 85 años que el de adultos entre 65 y 85 años.[20] El límite de edad más común en el servicio de *triage* corresponde a los adultos.[13,21]

Sexo

Con respecto al sexo, los datos difieren según la fuente. Zachariasse y su grupo reportan un predominio masculino en los dos hospitales holandeses evaluados (57 y 51%, respectivamente), mientras que en el hospital portugués predominó el género femenino (57%).[13] En un estudio estadounidense se encontró un mayor porcentaje masculino en las consultas de *triage* (46%).[22] Rouhani y colaboradores y Abualenain y su grupo reportan diferencias mínimas por género.[16,21]

En el contexto latinoamericano, Becker y coautores encontraron que las mujeres representaron el 60% de las consultas de *triage* en un hospital de Sao Paulo; sin embargo un 58% de las consultas correspondieron a hombres en un hospital diferente de la misma ciudad.[23,24] Según Molano y colaboradores, en Colombia, las mujeres son quienes consultan con mayor frecuencia al servicio de Urgencias y entre sus principales motivos de consulta estuvieron los problemas maternos, dolor abdominal, traumatismos y alteraciones del sistema osteomuscular.[18] Igualmente, según el estudio emprendido por Bedoya en Cartagena, las mujeres representan el 55% de pacientes que consultan al servicio de Urgencias.[25]

Prioridad de la atención

Sin importar el horario de la consulta, incluso el 89% de los pacientes se clasifican como *triage* de prioridad baja (amarillo, verde o

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

azul), con solo un 4.2% clasificado como rojo; es decir, como urgencias en un estudio brasileño.[23] Esto está en correspondencia con los datos reportados en un estudio efectuado en Haití, donde el 41% de los pacientes se clasificaron como *triage* amarillo y solo el 3.7% como *triage* rojo; al igual que lo reportado en un estudio australiano donde el 44% de los pacientes correspondieron a consultas no urgentes y en un estudio en Botswana con un 46% de los pacientes en esta categoría.[21,26,27]

Otros factores

Algunos estudios reportan que el *triage* puede afectarse por factores del personal de la salud encargado: edad, experiencia, turno laboral y cantidad de pacientes asignados.[28] En un 38% de los casos los proveedores de atención prehospitalaria asignan una clasificación de *triage* diferente a la del equipo de enfermería de los centros de urgencias, incluso aplicando el mismo protocolo.[29]

La aglomeración de los servicios de Urgencias también parece afectar el *triage* pues aumenta la cantidad de pacientes que no pasa por este proceso y el tiempo de espera para ser evaluado en pacientes no urgentes.[30,31] Se reportan tiempos de espera con límites de 1 a 105 minutos, con una mediana de tiempo de espera de 10 minutos, con tiempos de espera más largos durante las horas de mayor ocupación de los servicios.[32,33,34]

Además, el panorama de la consulta al servicio de Urgencias se ve afectado por múltiples factores adicionales a los ya expresados; uno de ellos es el día de la semana y la hora. Según Rodríguez-Páez y colaboradores, el día lunes es cuando mayor porcentaje de la población asiste al servicio y las horas donde acude cerca del 80% de los pacientes se encuentran comprendidas entre las 7:00 y las 20:00, con un pico a las 10:00.[17]

MODELOS DE *TRIAGE* USADOS ACTUALMENTE EN EL MUNDO

Los servicios de Urgencias se han convertido en los lugares primarios de contacto para los pacientes con cualquier tipo de enfermedades y lesiones leves hasta complejas con alta mortalidad.[34,35] Algunos de estos pacientes requieren intervenciones necesarias para salvar la vida o tratamientos para prevenir una condición inminente que amenaza la vida después de su llegada al servicio, lo que supone que el tiempo transcurrido desde la llegada a la primera medida médica es crítica para la mortalidad.[34]

En todo el mundo se utilizan varias escalas o sistemas de *triage* en los servicios de Urgencias, aunque existe la necesidad de una escala uniforme que sea adecuada para todos los servicios. No existe un instrumento de medición infalible porque pueden surgir errores de medición por diferentes factores: personales, situaciones ambientales, cambios en el método de recopilación de datos, culturales entre otros.[35,36]

Sistema de *triage* de Manchester

El establecimiento de un sistema de *triage* al comienzo de la atención de la urgencia es esencial y demandada por organizaciones profesionales en este campo. El sistema de *triage* de Manchester (MTS: Manchester Triage System), creado en 1994 en Reino Unido, ha encontrado una aplicación generalizada en los departamentos de Urgencias de toda Europa y la aplicación más amplia en áreas de habla alemana.[34-38]

La calidad de un sistema de clasificación se define por lo bien que puede identificar a los pacientes en condiciones críticas, con recursos limitados; por ejemplo, la duración en el servicio de Urgencias o el nivel de atención necesario utilizado para hacer una declaración acerca de la calidad del sistema de *triage*, en un estudio de

más de 40,000 pacientes se mostró que el MTS es adecuado como herramienta de evaluación prioritaria.[34,35,37]

El tiempo es decisivo en la clasificación, sobre todo cuando existen condiciones médicas graves que deben ser priorizadas, y los pacientes deben ser identificados con precisión inmediatamente a su llegada al servicio de Urgencias.[34-38] El MTS utiliza diagramas de flujo respaldados por 52 algoritmos, que aplican descripciones de diferentes afectaciones; por ejemplo "dolor abdominal en un adulto" o para detectar síntomas inespecíficos; por ejemplo, "adulto mal" síntomas clave (los llamados "discriminadores") y asigna al paciente a uno de los cinco niveles de prioridad. Estos niveles de prioridad indican el tiempo máximo permitido antes de que deba efectuarse una visita al médico. Los pacientes evaluados en la categoría más alta (roja) requieren tratamiento inmediato. Los dos siguientes son las categorías (naranja y amarillo) con periodos recomendados más largos (10 y 30 minutos, respectivamente). Las dos categorías más bajas (verde y azul) tienen las asignaciones de tiempo recomendadas más largas de 90 y 120 minutos, respectivamente, comenzando en el momento que llega el paciente hasta que es atendido por un médico.[34-37,39] El **Cuadro 1** resume las características de este sistema de *triage*. En el estudio llevado a cabo por Gräff y su grupo, describieron que el MTS era capaz de clasificar correctamente los grupos de pacientes evaluados en el nivel de clasificación con un nivel de precisión suficiente a alto; por lo tanto, es un instrumento válido para una primera evaluación de una urgencia.[34]

Cuadro 1. Sistema de triaje de Manchester (MTS)[34-37,39]

Evaluación	Color	Tiempo máximo de respuesta (en minutos)
Inmediata	Rojo	0
Muy urgente	Naranja	10
Urgente	Amarillo	30
Estándar	Verde	90
No urgente	Azul	120

Creación de los autores.

Escala de *triage* australiana

La Escala de Triaje Australiana (ATS) es un algoritmo de *triage* para los servicios de Urgencias con cinco niveles que se han aplicado en Australia y han sido objeto de varios estudios. La escala cuenta con el aval del Colegio Australiano de Medicina de Urgencias (ACEM) y adoptada para los indicadores de rendimiento del Consejo Australiano de Estándares de Salud. La Escala Nacional de Triaje (NTS) se implementó en 1993 y a finales de la década fue objeto de revisiones y, posteriormente, se renombró como ATS, que se basa en predictores fisiológicos de adultos (vía aérea, respiración, circulación y discapacidad).[40,41] En el **Cuadro 2** se encuentran las categorías descritas por la ATS.

A partir de 1994 todos los servicios de Urgencias financiados con fondos públicos en toda Australia aplican una escala de *triage* estándar de cinco puntos para describir la urgencia clínica al ingreso del paciente.[42] La implementación exitosa de la ATS en más de 736 servicios de atención

Cuadro 2. Escala de *triage* australiana (ATS)[41,43]

Categoría	Descripción	Tiempo máximo de respuesta (en minutos)
1	Inmediato que pone en peligro la vida	0
2	Inminentemente mortal	10
3	Potencialmente que pone en peligro la vida	30
4	Potencialmente serio	60
5	Menos urgente	120

Creación propia de los autores.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

de urgencias en todo el país fue respaldada por el desarrollo y la difusión de guías clínicas y programas de capacitación financiados por el gobierno. La estandarización del *triage* buscó proporcionar acceso equitativo a los servicios de Urgencias para todos los ciudadanos, independientemente de la ubicación geográfica o estado socioeconómico.[43]

Modelo español de triaje-SET

El sistema español de *triage* (SET) es un sistema derivado del Model Andorrà de Triatge, que subdivide la atención en cinco niveles de prioridad clínica que clasifica a los pacientes en 613 motivos de consulta y en 32 categorías según sus síntomas.[44] El **Cuadro 3** resume los niveles de prioridad del SET. Este sistema fue adoptado en 2003 por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) para todo el país de España; en dos tercios de los hospitales españoles es llevado a cabo por un profesional en enfermería y cuenta con unos principios fundamentales:[45,46]

- Tiene cinco niveles de *triage*.
- Es ayudado por una enfermera, lo que promueve la rápida atención al no depender exclusivamente del personal médico.
- Está en constante evaluación y seguimiento según indicadores de calidad.

Además, el SET utiliza ciertos discriminantes que le permiten diferenciar entres los niveles de *triage*:[1,45]

- Constantes, que ayudan a diferir entre niveles en un paciente con los mismos síntomas que otro (temperatura, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, glucemia, escala de Glasgow y NIHSS).
- Signos vitales anormales (estado de la piel, estado del pulso radial, frecuencia respiratoria y estado mental).
- Dolor.

El SET no solo se ha implentado en adultos, los niños también han sido objetivo de su evaluación. En un estudio emprendido por Mesquita y colaboradores, en Chile, con más de mil neonatos, los resultados arrojaron una correlación positiva entre el mayor nivel de prioridad, la hospitalización y el consumo de recursos, siendo esta otra razón para su aplicación cada vez más frecuente de dicho sistema.[47]

Cuadro 3. Sistema español de triaje (SET)

Nivel de prioridad	Descripción	Tiempo máximo de respuesta (en minutos)
Nivel I	Crítico	Inmediato (0 minutos)
Nivel II	Emergencia	Inmediato por enfermería y 7 minutos por médico
Nivel III	Urgencia	15 minutos
Nivel IV	Estándar	30 minutos
Nivel V	No urgente	40 minutos

Creación propia de los autores.

Modelo canadiense de *triage*-CTAS

El modelo canadiense de *triage* es una estrategia también de cinco niveles, que prioriza el tiempo de atención según las características clínicas del paciente.[48] Fue fundada en 1995 como la escala canadiense de *triage*, pero debido a su imprecisión y su amplio margen de error fue modificada en 1997 y, a partir de ese momento, recibió el apoyo de la Asociación Canadiense de Médicos de Urgencias para, posteriormente, en 2004, ser aprobada y establecida como norma en ese país, justo despues de añadir la Escala Pediátrica Canadiense de Triaje. En la actualidad se ha implementado en otros países diferentes a

Canadá; este sistema se revisa y actualiza cada cuatro años.[49]

El CTAS (**Cuadro 4**) clasifica a los pacientes de 1 a 5 mediante una lista de manifestaciones clínicas, síntomas y modificadores y también los divide según la prioridad en:[50]

- *Prioridad I:* pacientes que corresponden a los colores rojo y naranja; es decir, los niveles I y II; tienen un riesgo inminente para la vida o su integridad. Por tanto, se benefician de atención médica inmediata o hasta los primeros 10 minutos de la llegada.
- *Prioridad II:* personas que asistan al servicio de Urgencias y se clasifican en el color amarillo; es decir, el nivel III. Constituyen un riesgo potencial de inestabilidad y complicación debido a que tienen alteraciones agudas en su funcionalidad y, por tanto, deben recibir atención médica en no más de 15 minutos.
- *Prioridad III:* pacientes clasificados en los colores verde y azul; es decir, en los niveles IV y V. Estos pacientes no tienen un riesgo de complicación evidente y pueden presentarse al servicio de Urgencias con alteraciones en su función, de nula gravedad o alteraciones crónicas. Deben recibir atención médica en los primeros 20 a 30 minutos siguientes a su llegada a Urgencias. En diferentes estudios, como el de Alquraini y su grupo, sugieren que el CTAS es, quizá, un instrumento confiable y aplicable en los servicios de Urgencias, incluso cuando se ejecuta en países diferentes a Canadá.[51,52]

IMPACTO DEL *TRIAGE* EN LOS SERVICIOS DE SALUD

El *triage* tiene como objetivo clasificar a los pacientes según la gravedad de su padecimiento para determinar la prioridad con que debe ofrecérsele atención.[53] Diversas investigaciones han concluido cómo esta clasificación ha tenido una repercusión significativa en cuanto a la mortalidad de los pacientes. Una prueba de ello es el resultado del estudio de Adeniji y coautores en el que incluyeron 62 pacientes con diagnóstico confirmado de infección pulmonar por H1N1. Se crearon dos grupos, al primero se le aplicó el sistema de puntaje simple de *triage*, por sus siglas en inglés STSS, y al segundo grupo se le aplicó la escala general SOFA.[54]

Al analizar, retrospectivamente los resultados, encontraron que el STSS es mucho más efectivo para detectar cuáles pacientes requerirán atención en la unidad de cuidados intensivos, lo que tiene dos ventajas importantes. La primera es una repercusión positiva en la mortalidad de estos pacientes y la segunda es la optimización

Cuadro 4. Modelo canadiense de triaje (CTAS)

Nivel de prioridad	Significado	Color	Tiempo máximo de respuesta (en minutos)
Nivel I	Reanimación inmediata	Rojo	Inmediato (0 minutos)
Nivel II	Emergencia	Naranja	15 minutos
Nivel III	Urgencia	Amarillo	30 minutos
Nivel IV	Poco urgente	Verde	60 minutos
Nivel V	Sin urgencia	Azul	120 minutos

Creación propia de los autores.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

en el uso de los recursos dispuestos en el hospital lo que, finalmente, se ve reflejado en costos de calidad en la atención.[54]

Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Stohl y su grupo, en diversos hospitales europeos, encontraron que los pacientes que asistían al servicio de Urgencias y que esperaban menos de 4 horas para el *triage* y que, finalmente, su atención requería los servicios de una unidad de cuidados intensivos, tenían tasas más altas de mortalidad que los pacientes que esperaban más de 4 horas. Los autores no tienen una explicación certera a estos resultados; sin embargo, piensan que es posible que el deterioro clínico sea mucho más rápido en los pacientes que son admitidos mucho más rápido. Tampoco se encontró una repercusión significativa en el requerimiento de terapia invasiva durante la estancia en la unidad en ambos grupos, pero sí hubo una diferencia estadisticamente significativa en cuanto a la duración de la estancia en la unidad, que fue mucho menor en los pacientes que fueron admitidos en menos de 4 horas.[55]

Otro efecto importante que debe resaltarse del *triage* es el uso adecuado de los recursos, especialmente en hospitales pequeños de zonas rurales, donde no se dispone de grandes cantidades de insumos y donde los que se tienen deben ser reservados para los pacientes que verdaderamente los necesiten y que tengan altas probabilidades de supervivir luego de brindar esa atención. Esto corresponde para la mayor parte de los hospitales del territorio nacional, que es una ventaja a la hora de administrar los recursos disponibles.[56]

EL *TRIAGE* COMO INDICADOR DE CALIDAD

Como parte de los objetivos del sistema de *triage* estructurado está el mejoramiento en la calidad de la atención de los departamentos de Urgencias. Por esta razón el *triage* se considera un indicador de calidad, Gómez Jiménez y su grupo proponen cuatro índices de calidad que debe cumplir el sistema de *triage* para ser considerado como un indicador de calidad en los servicios de urgencias:[1,12]

1. La cantidad de pacientes perdidos sin ser atendidos por el médico (menos del 2% de todos los pacientes que acuden al servicio Urgencias). Éste se subdivide en:

- Índice de pacientes perdidos sin ser clasificados. Este índice está afectado directamente por la calidad del *triage*.[57]
- Índice de pacientes clasificados y perdidos sin ser atendidos por el médico.

2. Tiempo desde la llegada a Urgencias hasta que inicia el proceso de clasificación según el *triage* (menor de 10 minutos).

3. Tiempo de duración de la clasificación según el triage (menor de cinco minutos)

4. Tiempo de espera para ser atendido por el médico, de acuerdo con lo establecido en cada uno de los niveles de prioridad del sistema de *triage* y que varía entre la atención inmediata del nivel I de prioridad hasta los 240 minutos, considerados como el tiempo máximo que debe esperar la prioridad menos urgente.

Estos indicadores de calidad del *triage* estructurado se proponen como estándares y, por tanto, su grado de cumplimiento puede verse influido por múltiples factores dependientes del profesional que lleva a cabo el *triage*, deben tenerse en cuenta como mecanismos de corrección y mejora continua de la calidad.[58]

No existe una forma explícita de considerar correcta o incorrecta la clasificación de *tria-*

ge, todas tienen un mismo fundamento y sus criterios se basan en aspectos: fisiológicos, anatómicos, mecánicos, sociodemográficos y en las distintas comorbilidades de cada paciente.[11] Por lo que la asignación de un nivel u otro es, por tanto, una decisión compleja que requiere el conocimiento de los distintos sistemas de *triage*. Independientemente del modelo que se utilice, es necesario poseer experiencia profesional y formación específica porque, así, aumentará tanto la calidad interna del sistema como la seguridad y satisfacción de los usuarios del sistema de salud.[57]

Con respecto al primer indicador que hace referencia a la cantidad de pacientes perdidos sin ser atendidos, es común que cuando la cantidad de víctimas es excesiva se debe buscar la manera más ágil de hacer las cosas correctas, para evitar la pérdida de pacientes o que éstos no sean atendidos.[58] Para esto es preciso actuar por medio de prioridades y, de esta manera, optimizar la atención sin poner en riesgo la calidad de la misma. Martín López y colaboradores, en el capítulo de urgencias colectivas del *Tratado de Medicina Intensiva* mencionan que hay distintas formas de priorizar, pero insisten en el método de selección START (*Simple Triage and Rapid Treatment*).[59] Este sistema de clasificación es particularmente fácil de aplicar y su diseño permite evaluar víctimas en masa cuando el tiempo es escaso para una evaluación exhaustiva.[60]

Como parte de la evidencia respecto de la aplicación de sistemas de triage en los servicios de Urgencias la bibliografía reporta que la satisfacción percibida por el paciente y su familia ha aumentado al ser atendido justo cuando llega al servicio de Urgencias, aparte de que ha disminuido la cantidad de reclamos.[61,62] Sin embargo, Primero y colaboradores evaluaron los factores que más se relacionan con la satisfacción de los pacientes en los servicios de Urgencias y encontró que la cortesía del personal de enfermería es el contribuyente más importante, seguido del factor médico y, por último la puntualidad con se ofrecen los servicios.[63]

La satisfacción está muy relacionada con los tiempos de espera entre la llegada al servicio de Urgencias y la clasificación según el triage y entre el triage y el primer contacto con el médico, reportando que los pacientes que esperan menos y reciben mayores cuidados (normalmente los triages más urgentes) son los más satisfechos. Si se analiza esto se observa que la satisfacción es inversamente proporcional a la espera.[64] y su grupo, en un estudio transversal, mediante encuestas, evaluaron la percepción de los pacientes en relación con los tiempos de espera y el efecto de éste en la satisfacción de los pacientes en el servicio de Urgencias, y concluyeron que la duración real de la estadía de los pacientes en el servicio de Urgencias no afectó si calificaron su visita favorablemente.[65]

El *triage* es responsable, en mayor o menor grado, del cumplimiento de otros indicadores de calidad en los servicios de Urgencias, solo se mencionan algunos de ellos a continuación, pues no es objeto de este apartado su desarrollo:[57]

- Información a los pacientes.
- Existencia de protocolos para la atención de enfermedades de riesgo vital, maltrato infantil y violencia doméstica.
- Aplicación de medidas de prevención en pacientes con riesgo infectocontagioso respiratorio.
- Tiempo puerta-aguja en el infarto agudo de miocardio.
- Tiempo puerta-TAC en el ictus de menos de 6 horas de evolución.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

APLICACIONES DEL *TRIAGE* PARA EL DESARROLLO DE OTRAS ACCIONES CLÍNICAS

El *triage*, como método de clasificación, corresponde a una herramienta esencial en el contexto de urgencias, debido a que nos permite clasificar a los pacientes según las necesidades de atención que requieran conforme a su estado de salud actual. El *triage* resulta útil porque no solo ayuda al reconocimiento de las personas que requieren atención inmediata, sino que permite reconocer a quienes acuden al servicio de Urgencias sin realmente tener alguna condición que amerite movilizar servicios y costos cuando no son necesarios, evitando colapsar el equipo de salud y los recursos disponibles.[53,66] También es una herramienta que se utiliza para conocer el lugar y contexto donde debe ser tratada una persona, como las salas de hospitalización, urgencias, reanimación, cuidado intensivo o de manera ambulatoria, además de brindar información de los posibles cuidados que deben tenerse luego del manejo agudo de la condición del paciente.[53] Es importante resaltar que en el contexto agudo se aplican diferentes escalas para las enfermedades que sean inicialmente identificadas, así mismo son útiles para hacer la remisión de un servicio a otro dentro de un mismo centro hospitalario u otro centro, e ir desescalando en tratamientos y atenciones siempre velando por dar lo más adecuado a cada paciente.[53] Además, estas escalas permiten determinar la severidad de los síntomas, la mortalidad y los recursos que deben ponerse a disposición y en qué momentos determinados y aún más importante es la utilidad del *triage* para optimizar la atención y poder delegar labores en todo el equipo médico y de enfermería.[53]

Los costos en salud son importantes al momento de tomar decisiones, por lo que el *triage* resulta útil para determinar cuáles pacientes requieren una mayor inversión en cuanto a intervenciones y los costos, en general, para el centro de salud.[66] Las estrategias de *triage* no solo son útiles para aplicar en los servicios de Urgencias, sino que existen y son de gran utilidad y apoyo en servicios de hospitalización. En el contexto militar, en el campo de batalla, el *triage* en la unidad de cuidados intensivos, en las urgencias o desastres y en los accidentes o sucesos múltiples.[67] En general, el *triage* se convierte en la estrategia más útil y costo-efectiva para atender los problemas de salud de la población. Su rápida aplicación e identificación logra salvar miles de vidas al año, distribuir, evaluar los recursos disponibles y los que se necesitan. Además, generar una calidad en los servicios de salud para evitar que los centros de salud colapsen y puedan generar una atención de calidad, conforme a las prioridades que se identifiquen en cada uno de los que acuden a los diferentes escenarios del *triage*.[53]

CONCLUSIONES

El *triage* es una metodología aplicada en todo el mundo para la priorización de los pacientes que llegan a los servicios de Urgencias. Si bien existen diversas herramientas para llevarlo a cabo, en general permite la adecuada clasificación de los pacientes según la gravedad de su afección y la prioridad que requiera su atención. Así, el *triage* tiene repercusión en la calidad y oportunidad de la atención en salud en los servicios de Urgencias, pues permite la adecuada disposición de recursos. Además, el *triage* hace posible identificar a los pacientes que no requieren una atención urgente y, de esta forma, puede ayudar a descongestionar las salas de urgencias y a reducir los gastos innecesarios en los sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Soler W, Gómez M, Bragulat E, Álvarez A. El triage: herramienta fundamental en urgencias y emergencias. An Sist Sanit Navar 2010; 33 (Supl. 1): 55-68.
2. Illescas FG. Triage: atención y selección de pacientes. Trauma 2006; 9 (2): 48-56.

3. Ferrandis JJ, Lefort H, Tabbagh X, Pons F. War casualty triage during the First World War. Soins. 2014; (786): 41-5.
4. Robertson-Steel I. Evolution of triage systems. Emerg Med J 2006; 23 (2): 154-5. http://dx.doi.org/10.1136/emj.2005.030270.
5. Álvarez C, Macías J. Triage: generalidades. Emergencias y catástrofes 2001; 2 (3): 125-33.
6. Mendoza G, Elguero E. Sensibilidad del triage clínico en el Servicio de Urgencias Adultos del HRLALM del ISSSTE. Archivos de Medicina de Urgencia de México 2011; 3 (3): 93-8.
7. Vassallo J, Horne S, Smith JE. Triage and the Modified Physiological Triage Tool-24 (MPTT-24). J R Army Med Corps 2018; 0: 1-4.. doi:10.1136/jramc-2017-000878.
8. Kenneth V, Carlton E. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Vol 1. Ninth edition. España: Elsevier, 2018.
9. Foleyy E, Reisner AT. Triage. En: Deaconess BI. Biddinger PD, Darling G, et al., editores. Ciottone's Disaster Medicine. Second edition. España: Elsevier, 2016; Chapter 54: 337-43.
10. Gómez J. Clasificación de pacientes en los servicios de urgencias y emergencias: hacia un modelo de triaje estructurado de urgencias y emergencias. Emergencias 2003; 15: 165-74.
11. Lerner EB. Studies evaluating current field triage: 1966-2005. Prehosp Emerg Care 2006;10(3):303-6.
12. Eyal N. Ethical Issues in Disaster Medicine. En: Deaconess BI, Biddinger PD, Darling G, et al., editores. Ciottone's Disaster Medicine. 2nd ed. España: Elsevier, 2016; Chapter 11: 67-74.
13. Zachariasse JM, Seiger N, Rood PP, Alves CF, Freitas P, Smit FJ, et al. Validity of the Manchester Triage System in emergency care: A prospective observational study. PLoS One 2017; 12 (2): e0170811. doi:10.1371/journal.pone.0170811.
14. Berendsen Russell S, Dinh MM, Bell N. Triage, damned triage… and statistics: Sorting out redundancy and duplication within an Emergency Department Presenting Problem Code Set to enhance research capacity. Australas Emerg Nurs J 2017; 20 (1): 48-52. doi: 10.1016/j.aenj.2016.09.004.
15. Wickman L, Svensson P, Djärv T. Effect of crowding on length of stay for common chief complaints in the emergency department: A STROBE cohort study. Medicine (Baltimore) 2017; 96 (44): e8457. doi: 10.1097/MD.0000000000008457.
16. Abualenain J, Almarzouki A, Saimaldaher R, Zocchi MS, Pines JM. The Effect of Point-of-Care Testing at Triage: An Observational Study in a Teaching Hospital in Saudi Arabia. West J Emerg Med. 2018;19(5):884-888. doi: 10.5811/westjem.2018.6.38217.
17. Rodríguez-Páez FG, Jiménez-Barbosa WG, Palencia-Sánchez F. Uso de los servicios de urgencias en Bogotá, Colombia: Un análisis desde el Triaje. Univ Salud 2018; 20 (3): 215-26. DOI: http://dx.doi.org/10.22267/rus.182003.124.
18. Molano FR, Escobar CM, García MA, Salazar PA, Mejía LC, Jiménez WG. Motivos de uso de los servicios de urgencias. Acta Odont Col 2016; 6 (1): 123-36.
19. Hernández Santillán, E. Y. Causas de consulta del paciente geríatrico en el servicio del triage, en un hospital Público. Universidad Autónoma del Estado de México, 2012.
20. Vilpert S, Monod S, Jaccard Ruedin H, Maurer J, Trueb L, Yersin B, Büla C. Differences in triage category, priority level and hospitalization rate between young-old and old-old patients visiting the emergency department. BMC Health Serv Res 2018; 18 (1): 456. doi: 10.1186/s12913-018-3257-9.
21. Rouhani SA, Aaronson E, Jacques A, Brice S, Marsh RH. Evaluation of the implementation of the South African Triage System at an academic hospital in central Haiti. Int Emerg Nurs 2017; 33: 26-31. doi:10.1016/j.ienj.2016.12.004.
22. Hong WS, Haimovich AD, Taylor RA. Predicting hospital admission at emergency department triage using machine learning. PLoS One 2018; 13 (7): e0201016. doi: 10.1371/journal.pone.0201016.
23. Becker JB, Lopes MC, Pinto MF, Campanharo CR, Barbosa DA, Batista RE. [Triage at the Emergency Department: association between triage levels and patient outcome]. Rev Esc Enferm USP 2015; 49 (5): 783-9. doi: 10.1590/S0080-623420150000500011.
24. Paixão TC, Campanharo CR, Lopes MC, Okuno MF, Batista RE. [Nursing staff sizing in the emergency room of a university hospital]. Rev Esc Enferm USP 2015; 49 (3): 486-93. doi: 10.1590/S0080-623420150000300017.
25. Bedoya EA. Atención de urgencias en Cartagena, Colombia. NOVA 2017; 15 (27): 91-101.
26. Saleh A. Cross-sectional study of emergency department presentation triage categories at Goondiwindi Hospital and their effect on the treatment of acute emergencies. Aust J Rural Health 2017; 25 (4): 235-40. doi: 10.1111/ajr.12337.
27. Tshitenge ST, Ogunbanjo GA, Mbuka DO. The effectiveness of the South African Triage Toll use in Mahalapye District Hospital - Emergency Department, Botswana. Afr J Prim Health Care Fam Med 2016; 8 (1): e1-5. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.1030.
28. Gómez-Angelats E, Miró Ò, Bragulat-Baur E, Antolín-Santaliestra A, Sánchez-Sánchez M. Triage level assignment and nurse characteristics and experience. Emergencias 2018; 30 (3): 163-168.
29. Skjøt-Arkil H, Pontoppidan LL, Laursen JO, Giebner M, Andersen JD, Mogensen CB. Do prehospital providers and emergency nurses agree on triage assignment? an efficacy study. Eur J Emerg Med 2019; 26 (1): 29-33. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000503.
30. van der Linden MC, Meester BE, van der Linden N. Emergency department crowding affects triage processes. Int Emerg Nurs 2016; 29: 27-31. doi:10.1016/j.ienj.2016.02.003.
31. Cremonesi P, di Bella E, Montefiori M, Persico L. The robustness and effectiveness of the triage system at times of

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

overcrowding and the extra costs due to inappropriate use of emergency departments. Appl Health Econ Health Policy 2015; 13 (5): 507-14. doi: 10.1007/s40258-015-0166-5.

32. Houston C, Sanchez LD, Fischer C, Volz K, Wolfe R. Waiting for triage: unmeasured time in patient flow. West J Emerg Med 2015; 16 (1): 39-42. doi: 10.5811/westjem.2014.11.22824.
33. van der Linden N, van der Linden MC, Richards JR, Derlet RW, Grootendorst DC, van den Brand CL. Effects of emergency department crowding on the delivery of timely care in an inner-city hospital in the Netherlands. Eur J Emerg Med 2016; 23 (5): 337-43. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000268.
34. Gräff I, Latzel B, Glien P, Fimmers R, Dolscheid-Pommerich RC. Validity of the Manchester Triage System in emergency patients receiving life-saving intervention or acute medical treatment-A prospective observational study in the emergency department. J Eval Clin Pract 2019; 25 (3): 398-403. doi: 10.1111/jep.13030.
35. Azeredo TR, Guedes HM, Rebelo de Almeida RA, Chianca TC, Martins JC. Efficacy of the Manchester Triage System: a systematic review. Int Emerg Nurs 2015; 23 (2): 47-52. doi: 10.1016/j.ienj.2014.06.001.
36. Nishi FA, de Motta Maia FO, de Lopes Monteiro da Cruz DA. Assessing sensitivity and specificity of the Manchester Triage System in the evaluation of acute coronary syndrome in adult patients in emergency care: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep 2015; 13 (11): 64-73. doi: 10.11124/jbisrir-2015-2213.
37. Mirhaghi A, Mazlom R, Heydari A, Ebrahimi M. The reliability of the Manchester Triage System (MTS): a meta-analysis. J Evid Based Med 2017; 10 (2): 129-135. doi: 10.1111/jebm.12231.
38. Steiner D, Renetseder F, Kutz A, Haubitz S, Faessler L, Anderson JB, et al. Performance of the Manchester Triage System in Adult Medical Emergency Patients: A Prospective Cohort Study. J Emerg Med 2016; 50 (4): 678-89. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.09.008.
39. Nguyen-Tat M, Cornelius C, Hoffman A, Tresch A, Krey J, Kiesslich R, et al. The Manchester Triage System (MTS): a score for emergency management of patients with acute gastrointestinal bleeding. Z Gastroenterol 2018. doi: 10.1055/s-0043-124194.
40. Ebrahimi M, Heydari A, Mazlom R, Mirhaghi A. The reliability of the Australasian Triage Scale: a meta-analysis. World J Emerg Med 2015; 6 (2): 94-9. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.002.
41. Varndell W, Hodge A, Ryan E, Fry M. The use and feasibility of an online software system to support assessment of accuracy and consistency in applying the Australasian Triage Scale. Australas Emerg Care 2019; 22 (3): 168-173. doi:10.1016/j.auec.2019.06.003.
42. Gerdtz MF, Chu M, Collins M, Considine J, Crellin D, Sands N, et al. Factors influencing consistency of triage using the Australasian Triage Scale: implications for guideline development. Emerg Med Australas 2009; 21 (4): 277-85. doi: 10.1111/j.1742-6723.2009.01197.x.
43. Hodge A, Hugman A, Varndell W, Howes K. A review of the quality assurance processes for the Australasian Triage Scale (ATS) and implications for future practice. Australas Emerg Nurs J 2013; 16 (1): 21-9. doi:10.1016/j.aenj.2012.12.003.
44. Bermejo R, Cortés C, Rincón B, Fernández E, Peña S, De las Heras EV. El triage en urgencias en los hospitales españoles. Emergencias 2013; 25: 66-70.
45. Gómez J, Torres M, López J, Jiménez L. Sistema Español de Triaje (SET). Madrid: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES); 2004.
46. García MM. Estudio del triaje en un servicio de urgencias hospitalario. Rev Enferm CyL 2013; 5 (1): 42-49.
47. Mesquita M, Pavlicich V, Luaces C. [The Spanish triage system in the evaluation of neonates in paediatric emergency departments]. Rev Chil Pediatr 2017; 88 (1): 107-112. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.07.001.
48. Zachariasse JM, Hagen V, Seiger N, Mackway-Jones K, Veen M, Moll H.Performance of triage systems in emergency care: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019; 9 (5): e026471.
49. Krey J. Triage in emergency departments. Comparative evaluation of 4 international triage systems. Med Klin Intensivmed Notfmed 2016; 111 (2): 124-33. doi: 10.1007/s00063-015-0069-0.
50. Velázquez-Guzmán MA, Morales-Hernández AE, Fonseca-Carrillo I, Brugada A. Correlación clínica del triage con el diagnóstico clínico de ingreso y egreso realizado en los pacientes que acuden al servicio médico de urgencias de un hospital privado. Med Int Méx 2017; 33 (4): 466-475.
51. Alquraini M, Awad E, Hijazi R. Reliability of Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS) in Saudi Arabia. Int J Emerg Med 2015; 8: 29. doi: 10.1186/s12245-015-0080-5.
52. Mirhaghi A, Heydari A, Mazlom R, Ebrahimi M. The reliability of the Canadian Triage and Acuity Scale: Meta-analysis. N Am J Med Sci 2015; 7 (7): 299-305. doi: 10.4103/1947-2714.161243
53. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, et al. Optimizing triage and hospitalization in adult general medical emergency patients: the triage project. BMC Emerg Med 2013; 13: 12. doi:10.1186/1471-227X-13-12.
54. Adeniji KA, Cusack R. The Simple Triage Scoring System (STSS) successfully predicts mortality and critical care resource utilization in H1N1 pandemic flu: a retrospective analysis. Crit Care 2011; 15 (1): R39.
55. Stohl S, Sprung CL, Lippert A, Pirracchio R, Artigas A, Iapichino G, et al. Impact of triage-to-admission time on patient outcome in European intensive care units: A prospective, multi-national study. J Crit Care 2019; 53: 11-17.
56. Moskop JC, Iserson KV. Triage in medicine, part II: Underlying values and principles. Ann Emerg Med 2007; 49 (3): 282-7.

57. Gómez Jiménez J, Ramón-Pardo P, Rua Moncada C. Manual para la implementación de un sistema de triaje para los cuartos de urgencias. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Washington 2010.
58. Gómez Jiménez J, Murray MJ, Beveridge R, Pons J, Albert E, Ferrando JB, Borràs M. Implementation of the Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS) in the Principality of Andorra: Can triage parameters be used as Emergency Department Quality Indicators? Can J Emerg Med 2003; 5 (5): 315-22.
59. Martin López JI, Fernández E, Díaz Castellanos MA, et al. Emergencias colectivas: atención a múltiples víctimas. Catástrofes. En: Vasserot Vargas FJ, Gil L, et al., editores. Elsevier. 2017. Tratado de medicina intensiva, Capítulo 18, 108-111.
60. Emerman CL, Shade B, Kubincanek J. A comparison of EMT judgment and prehospital trauma triage instruments. J Trauma 1991; 31 (10): 1369-75.
61. Alvarez B. El triage en los servicios de urgencias hospitalarios: papel de la enfermera. Enfermería Clínica 2001; 11 (5): 230-238.
62. Núñez-Rocha GM, Flores-Guerrero FJ, Salinas-Martínez AM. ¿Tiempos de espera? El triage una alternativa en los departamentos de emergencia. Rev Inv Clin 2004; 56 (3): 314-320.
63. Primero A, Brooks L, Hojat M, et al. 320 factors contributing to patient satisfaction in emergency department. Ann Emerg Med 2012; 60 (4): S114-S114.
64. Ruiz V, Fajardo J, Garcia JL, Cruz F, Rodriguez R. Satisfacción de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Revista de Calidad Asistencial 2011; 26 (2): 111-122.
65. Saxon K, Londres K, Bacharouch A, et al. Patients' perceptions of waiting times and the effect on patient satisfaction in the emergency department. Ann Emerg Med 2013; 62 (4): S82-S82.
66. Linder F, Holmberg L, Bjorck M, Juhlin C, Thorbjornsen K, Wisinger J, et al. A prospective stepped wedge cohort evaluation of the new national trauma team activation criteria in Sweden - the TRAUMALERT study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2019; 27 (1): 52. doi: 10.1186/s13049-019-0619-1.
67. Ryu JH, Min MK, Lee DS, Yeom SR, Lee SH, Wang IJ, et al. Changes in relative importance of the 5-Level Triage System, Korean Triage and Acuity Scale, for the disposition of emergency patients induced by forced reduction in its level number: A multi-center registry-based retrospective cohort study. J Korean Med Sci 2019; 34 (14): e114. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e114.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3751

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 335-343.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía

Bacterial meningitis in adults. Clinical approach of literature.

Megan Carolina Cerda-Mancillas,[1] Manuel Martínez-Marino,[2] José Renan Pérez-Pérez,[3] Fernando Daniel Flores-Silva,[4] Miguel Ángel Valle-Murillo,[5] Armando Sánchez-Jordán[6]

Resumen

La meningitis bacteriana es una urgencia neurológica debido a que el retraso en su tratamiento incrementa la morbilidad y mortalidad de manera importante. El abordaje inmediato y tratamiento empírico dependen de múltiples variables que el clínico debe contestar en el primer momento de la evaluación, limitándose a cubrir los microorganismos de los que existe elevada sospecha. Los auxiliares diagnósticos son herramientas de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento; sin embargo, existen indicaciones precisas para realizarse de forma urgente. El objetivo de este documento es revisar de manera integral el abordaje y tratamiento del clínico frente a la meningitis bacteriana.

PALABRAS CLAVE: Meningitis bacteriana; morbilidad.

Abstract

Bacterial meningitis is a neurological emergency because the delay in treatment increases morbidity and mortality significantly. The immediate approach and empirical treatment depend on multiple variables that clinicians must answer at the emergency room with the purpose of covering the microorganisms in which there is high suspicion. Diagnostic tests are tools of high performance for diagnosis and follow up; however, there are precise indications to be performed immediately. The aim of this document is to comprehensively review the approach and treatment of the clinician against bacterial meningitis.

KEYWORDS: Bacterial meningitis; Morbidity.

[1] Departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS, Ciudad de México, México.
[2] Departamento de Neurología, Hospital General de Zona 32, IMSS, Ciudad de México, México.
[3] Epilepsy Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA.
[4] Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
[5] Departamento de Neurología, Clínica-Hospital Mérida, ISSSTE, Mérida, Yucatán, México.
[6] Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Recibido: 15 de diciembre 2019

Aceptado: 17 de marzo 2020

Correspondencia
Manuel Martínez Marino
neurologomanuelmartinez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Cerda-Mancillas MC, Martínez-Marino M, Pérez-Pérez JR, Flores-Silva FD, Valle-Murillo MA, Sánchez-Jordán A. Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía. Med Int Méx 2022; 38 (2): 335-343.

ANTECEDENTES

La meningitis bacteriana es la inflamación aguda de las leptomeninges con importantes cambios en el líquido cefalorraquídeo debido al proceso infeccioso microbiano, que es causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de la disponibilidad de antibióticos e introducción de vacunas en los últimos años. La tríada clínica clásica constituida por fiebre, rigidez de cuello y estado mental alterado no suele manifestarse en la mayoría de los pacientes infectados. Existen diversos factores que modulan la aparición de manifestaciones, como: el microorganismo causal, la edad del paciente y su estado inmunológico. Es así que el clínico se enfrenta a un reto en el que la alta sospecha diagnóstica del padecimiento determinará la pronta atención de esta emergencia y su tratamiento oportuno.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud esta neuroinfección supera los 1.2 millones de casos anuales en todo el mundo,[1] el problema es aún mayor en países en desarrollo como en ciertas regiones de África subsahariana (cinturón de la meningitis) en donde la meningitis meningocócica es endémica; en Asia y Latinoamérica la mortalidad puede alcanzar el 17-60% de los casos.[2] En Estados Unidos la incidencia se calculó en 1.38 casos por cada 100 mil habitantes entre 2006 y 2007.[3] En México se ha reportado que existen al año alrededor de 2000 muertes por meningitis, lo que representa aproximadamente el 30% de los casos. La letalidad de esta enfermedad es del 14 al 25% en adultos en general; sin embargo, en mayores de 60 años es más elevada.[4] Se estima que las secuelas neurológicas (transitorias o permanentes) ocurren en 21 al 28% de los pacientes.[5,6] La morbilidad comúnmente asociada con la meningitis bacteriana abarca secuelas neurológicas, pérdida de la audición, deterioro cognitivo y alteraciones motoras.[7] Entre los predictores de mortalidad descritos con más frecuencia se incluyen la inmunodepresión, edad mayor de 60 años, datos de afección sistémica, infección por *S. pneumoniae*, deterioro del estado de alerta o un puntaje bajo en la escala de coma de Glasgow al ingreso.[8]

CAUSAS

Streptococcus pneumoniae es el agente bacteriano más común. El punto de corte de 60 años demarca dos grupos con base en los patógenos encontrados con más frecuencia:[9,10,11] **Cuadro 1**

Sin embargo, el agente causal puede variar con base en los factores de riesgo del huésped y la vía de transmisión de la infección. **Cuadro 2**

Los casos de meningitis asociados con cuidados de la salud se observan principalmente en pacientes a quienes se les practican procedimientos neuroquirúrgicos. Entre los factores predisponentes se incluyen el antecedente de craneotomía, colocación de catéteres ventriculares o lumbares, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y traumatismo craneoencefálico. En este contexto, el espectro de microorganismos implicados suele ser diferente (bacilos gramnegativos y estafilococos), asociándose incluso con casos de meningitis recurrente.[12,13,14]

Cuadro 1. Causa de meningitis bacteriana en adultos

Adultos menores de 60 años	Adultos mayores de 60 años
S. pneumoniae 60%	*S. pneumoniae* 70%
Neisseria meningitidis 20%	*L. monocytogenes* 20%
H. influenzae 10%	*N. meningitidis* 3-4%
Listeria monocytogenes 6%	*H. influenzae* 3-4%
Streptococcus del grupo B 4%	*Streptococcus* del grupo B 3-4%

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

Cuadro 2. Clasificación de los factores de riesgo de meningitis bacteriana

Factor de riesgo	Organismo	Otras características
Alteraciones en opsonización	*S. pneumoniae*	Común en todos los grupos de edad
	H. influenzae	Inmunidad humoral disminuida
Asplenia (funcional o quirúrgica)	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	La vía de entrada generalmente es a través de la nasofaringe
Deficiencia de complemento	*N. meningitidis*	Más frecuente en adultos jóvenes
Defectos en la inmunidad mediada por células	*L. monocytogenes*	Exceso de glucocorticoides (también es frecuente *Cryptococcus neoformans*), trasplante (principalmente renal), embarazo, hepatopatía, alcoholismo, neoplasias malignas
Infección por VIH	*C. neoformans* *S. pneumoniae* *L. monocytogenes*	El 5% de todos los pacientes con VIH a la larga padecerá criptococosis meníngea
Bacteremia-endocarditis	*Staphylococcus aureus*; bacilos gramnegativos	Cirugía y cuerpos extraños (sobre todo drenaje ventricular), celulitis, úlceras por decúbito. Enfermedades crónicas avanzadas
Fractura de la base del cráneo	*S. pneumoniae*; otros agentes de las vías respiratorias altas	Muy raro

Modificado de la referencia 11.

FISIOPATOLOGÍA

El sistema nervioso central cuenta con distintas barreras de protección: una capa ósea o bóveda craneana, una serie de membranas (duramadre, piamadre y aracnoides), un espacio subaracnoideo por donde circula LCR producido por los plexos coroideos y una barrera hematoencefálica constituida por capilares, células endoteliales y astrocitos.

Existen diferentes vías de acceso a través de las cuales los microorganismos logran evadir esta protección y penetran el sistema nervioso central. Los principales mecanismos para padecer meningitis son los siguientes:

Vía hematógena. A través de la colonización de la nasofaringe algunos patógenos invaden el torrente sanguíneo llegando finalmente al sistema nervioso central. La bacteremia secundaria a una fuente distante, como en el caso de endocarditis infecciosa, puede desencadenar también la invasión de las meninges.

Entrada directa al sistema nervioso central. Puede originarse por contigüidad (sinusitis, mastoiditis), fístulas de LCR, procedimientos neuroquirúrgicos, posterior a traumatismo, uso de dispositivos (catéteres ventriculares, monitores de presión intracerebral).

Los microorganismos tienen factores de "virulencia" que les permiten invadir el sistema nervioso central, por ejemplo, la cápsula de polisacárido es fundamental para evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento en *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophillus influenzae*. La CbpA es una proteína estreptocócica que interactúa con receptores de fosforilcolina y factor activador de plaquetas (FAP), lo que promueve su endocitosis y le permite cruzar la barrera hematoencefálica.[15] En el caso de meningococo, la adhesina PilC1

interactúa con CD46 uniéndolo a vitronectrinas e integrinas de la membrana celular.[16,17] Cuando las bacterias han invadido el LCR pueden multiplicarse fácilmente debido a que el espacio subaracnoideo carece de un sistema de drenaje linfático organizado, está aislado de los componentes de la sangre y son escasos los receptores de reconocimiento de patrones solubles (PRR, por sus siglas en inglés). Las células del sistema inmunitario se activan hasta que existen títulos altos del microorganismo y se liberan componentes bacterianos por autolisis, como ácido lipoteicoico o pneumolisina. Éstos ocasionan daño vascular y neuronal. La activación celular provoca la invasión leucocitaria predominantemente de neutrófilos, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria. Numerosos productos citotóxicos liberados por neutrófilos pueden causar daño neuronal colateral. De igual forma, las citotoxinas generadas por el huésped inducen daño vascular que lleva a edema vasogénico y a la formación de trombos que limitan la perfusión cerebral.[18]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de meningitis bacteriana depende del agente causal, la edad, los antecedentes del paciente y la duración de la misma infección. La tríada clásica descrita en esta enfermedad comprende fiebre, alteración del estado de alerta y signos de irritación meníngea (principalmente rigidez de cuello); sin embargo, solo ocurre en el 44% de los casos. El 95% de los pacientes muestran al menos dos de los siguientes cuatro síntomas: fiebre, cefalea, rigidez de cuello o alteración del estado mental.[8] En la población geriátrica y en pacientes con enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus o procesos cardiopulmonares crónicos, puede haber síndrome confusional agudo, signos variables de irritación meníngea y ausencia de fiebre; incluso la existencia de alteraciones en la columna cervical hace difícil precisar los signos de irritación meníngea y habitualmente el diagnóstico es más tardío, lo que se vincula con mayor mortalidad. Los signos más conocidos de irritación meníngea incluyen rigidez de nuca, signo de Kernig y Brudzinski. El signo de Kernig se observa con la limitación por dolor de la extensión de la rodilla al flexionar la cadera en un ángulo de 90°. El signo de Brudzinski, en cambio, se manifiesta con la flexión espontánea de la cadera y rodillas posterior a la flexión pasiva del cuello. El signo de la sacudida o *jolt accentuation*, aunque poco utilizado, es el signo con mayor sensibilidad, consiste en pedirle al paciente que gire la cabeza horizontalmente de dos a tres rotaciones por segundo, el incremento de la intensidad de la cefalea es el síntoma positivo.[19] En el **Cuadro 3** se describe el desempeño diagnóstico de diferentes signos y síntomas con base en lo reportado por Thomas y su grupo y Uchihara y Tsukagoshi en dos estudios prospectivos.[20,21] El efecto de los valores de la razón de verosimilitud (LR) se muestra en el **Cuadro 4**. Es importante recordar que los valores mayores a 10 para LR positivo y menores a 0.1 para LR negativo determinan un cambio relevante en la probabilidad preprueba.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Con los datos clínicos mencionados puede tenerse la sospecha diagnóstica de meningitis; sin embargo, es necesaria la confirmación mediante el análisis de LCR. Deben obtenerse hemocultivos en la primera hora de llegada del paciente al hospital. La punción lumbar debe realizarse también dentro de la primera hora (idealmente previo al inicio del tratamiento antibiótico), siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello. La necesidad de contar con una tomografía (TAC) de cráneo previa a la punción lumbar radica en el riesgo de herniación cerebral a consecuencia del descenso de la presión en el espacio subaracnoideo en pacientes con datos de hipertensión intracraneal. Con base en lo en-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

Cuadro 3. Desempeño diagnóstico de los hallazgos clínicos en meningitis en adultos. Estudios prospectivos

Signo/síntoma	Sensibilidad, % (IC95%)	LR positivo (IC95%)	LR negativo (IC95%)
Fiebre[20]	43 (32-53)	0.82 (0.62-1.1)	1.2 (0.94-1.5)
Signo de Kernig Thomas, et al.[20] Uchihara y Tsukagoshi[21]	 5 (1.6-13) 9 (2-21)	 0.97 (0.27-3.6) 4.2 (0.23-77)	 (0.94-1.1) 0.92(0.81-1.0)
Signo de Brudzinski[20]	5 (2-13)	0.97 (0.26-3.5)	1.0 (0.94-1.1)
Rigidez de cuello Thomas, et al.[20] Uchihara y Tsukagoshi[21]	 30 (21-41) 15 (6-28)	 0.94 (0.64-1.4) 6.6 (0.38-113)	 (0.87-1.2) 0.83 (0.74-1.0)
Signo de la sacudida o "jolt accentuation"[21]	97 (83-99)	2.4 (1.4-4.2)	0.05 (0.01-0.35)
Cefalea	92 (84-96)	1.1 (1.0-1.3)	0.43 (0.19-0.96)

Modificado de la referencia 19.

Cuadro 4. Utilidad clínica de diferentes valores de razón de verosimilitud (LR)

LR positivo	LR negativo	Utilidad
10	< 0.1	Altamente relevante
5-10	0.1-0.2	Buena
2-5	0.2-0.5	Regular
< 2	> 0.5	Mala

contrado en el estudio de Hasbun y su grupo,[22] la *Infectious Disease Society of America* recomienda realizar una TAC de cráneo como abordaje inicial en los siguientes casos: edad igual o mayor de 60 años, antecedente de enfermedad del sistema nervioso central (masa intracraneal, EVC, infección focal), inmunodepresión (VIH-SIDA, postransplante, tratamiento inmunosupresor), crisis convulsivas e menos de una semana del inicio del cuadro, alteraciones neurológicas específicas (papiledema, datos de hipertensión endocraneal o ambos, alteración del estado de alerta, de los movimientos oculares, de campos visuales, parálisis facial, debilidad de una o más extremidades, alteraciones en el lenguaje). Es poco probable que la neuroimagen resulte anormal en pacientes que no muestren estos datos (valor predictivo negativo: 97% y LR negativo de 0.1 [IC95% 0.03-0.31]), por lo que la punción lumbar debe realizarse inmediatamente seguida del inicio de tratamiento antibiótico.[23] Una vez obtenido el LCR, debe evaluarse la presión de apertura, realizar citológico y citoquímico de la muestra con determinación de glucosa, proteínas y lactato (si no se han administrado antibióticos previamente), tinción de Gram, cultivo y antibiograma. En caso de contar con el recurso, debe solicitarse PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para identificar al patógeno específico, especialmente en los casos en los que se administraron antibióticos de forma inicial; su sensibilidad es del 87 al 100% y especificidad del 98 al 100%.[24] Las pruebas de aglutinación en látex han sido reemplazadas por PCR.

En el **Cuadro 5** se muestran las principales características diferenciales del LCR en meningitis.

En lo que respecta a México y gran parte de América Central, en donde los recursos son limitados, debemos considerar que los factores de riesgo propios del individuo y los datos epidemiológicos son de gran ayuda para la sospecha diagnóstica, llevando el seguimiento del abordaje diagnóstico como se describe en las

Cuadro 5. Características del LCR en meningitis de diferente causa

Criterio	Normal	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	Meningitis tuberculosa
Apariencia	Claro	Turbio-purulento	Claro	Claro-turbio
Presión de apertura (cmH_2O)	12-20	Elevada	Normal/elevada	Elevada
Leucocitos (cél/mm^3)	0-5	Aumentados (> 100)	Aumentados (5-1000)	Aumentados (5-500)
Célula predominante	N/A	Neutrófilos	Linfocitos	Linfocitos
Proteínas (g/dL)	15-50	> 50	< 100	> 50
Glucosa (mg)	45-81	< 45	45-81	< 45
Relación glucosa LCR/plasma	> 0.6	< 0.3	> 0.5	< 0.5

También es recomendable realizar los siguientes estudios séricos: hemocultivos, PCR para neumococo y meningococo, biometría hemática, química sanguínea, electrólitos, pruebas de función hepática, perfil de coagulación, determinación de lactato y procalcitonina.

guías internacionales;[22] sin embargo, en la experiencia de los autores, la primera limitante en el diagnóstico dentro de nuestros hospitales son los escasos recursos con lo que contamos para aplicar las herramientas diagnósticas, debido a que frecuentemente los análisis bioquímicos de líquido cefalorraquídeo y sobre todo el cultivo no están disponibles las 24 horas y mucho menos un panel específico para el diagnóstico de los microorganismos más comunes, aunado a ello, el mal control de calidad en muchos hospitales y la escasa estandarización de las pruebas que dan lugar a información errónea y heterogénea perdiendo la credibilidad por parte del personal de salud. Asimismo, en muchos centros de segundo nivel de atención (en donde son tratados más del 70% de estos padecimientos) existe baja disponibilidad de la TAC de cráneo, que está restringida para su uso en horarios nocturnos y fines de semana.

En México, con respecto al abordaje de esta enfermedad, el tiempo aproximado desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento es de seis días; de los pacientes diagnosticados, uno de cada 5 no se somete a punción lumbar, lo que obliga al clínico a la administración empírica de doble o hasta triple esquema de antibióticos, incluyendo antivirales y antifúngicos.[25] A pesar de las múltiples limitantes que existen en nuestra región, debe agotarse el uso de las herramientas diagnósticas disponibles y establecer los tratamientos empíricos, como lo indican los lineamientos internacionales, descritos más adelante.

TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento antimicrobiano no debe retrasarse, ya que la esterilización tardía del LCR condiciona un pronóstico adverso. La elección del antibiótico es un proceso de tres etapas, un esquema inicial empírico basado en la sospecha clínica (**Cuadro 6**), que se modifica en caso de obtener algún resultado en la tinción de Gram y finalmente se ajusta al contar con resultados del cultivo. Existen diversos factores a considerar para elegir el tratamiento antibiótico: la edad de los pacientes, el entorno clínico, el estado inmunitario, la capacidad del fármaco de penetrar la barrera hematoencefálica, el espectro del fármaco y el microorganismo aislado y los patrones locales de resistencia a los antibióticos.

Es importante dirigir el tratamiento al contar con los resultados microbiológicos definitivos y la sensibilidad a antimicrobianos. La duración del tratamiento prescrito depende principalmente

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

Cuadro 6. Tratamiento empírico

	Primera elección	Alternativa*
Menores de 60 años	Ceftriaxona 2 g IV cada 12 h o Cefotaxima 2 g IV cada 4-6 h	Vancomicina 15 mg/kg cada 12 h o Cloranfenicol 25 mg/kg cada 6 h
Mayores de 60 años	Ceftriaxona 2 g IV cada 12 h o Cefotaxima 2 g IV cada 4-6 h y Ampicilina 2 g IV cada 4 h o amoxicilina 2 g IV cada 4 h	Vancomicina 15 mg/kg cada 12 h o Cloranfenicol 25 mg/kg cada 6 h y Cotrimoxazol 10-20 mg/kg (calculado para trimetoprim) dividido en 4 dosis al día

*La alternativa de tratamiento se indica principalmente en pacientes alérgicos a betalactámicos.
Las tasas de resistencia a penicilina varían geográficamente; sin embargo, se considera que en México es elevada por lo que se sugiere adicionar al esquema vancomicina 15-20 mg/kg cada 12 h o 30-45 mg/kg dividida en 2-3 dosis (cada 8-12 h) o rifampicina 600 mg cada 12 h.
Modificado de la referencia 27.

del patógeno aislado. Un metanálisis de 2009 no encontró diferencia entre esquemas cortos (4-7 días) *vs* largos (7-14 días) para todas las causas de meningitis bacteriana.[26] Se recomienda tratamiento durante 7 días en caso de meningococo y *H. influenzae*, 10 días en neumococo, 14 a 21 días en estreptococos del grupo B y 21 días en bacilos gramnegativos y *Listeria monocytogenes*. En caso de no aislar ningún microorganismo, puede suspenderse el tratamiento empírico a los 10 días si el paciente muestra evolución clínica favorable.[27] La administración de esteroides como terapia coadyuvante ha sido controvertida. Existen estudios que han demostrado efectos benéficos en población pediátrica y adultos, otros no han logrado observar diferencias significativas en desenlaces fatales y no fatales. Sin embargo, no existe reporte de daño con la administración de esteroides, por lo que se recomiendan en meningitis bacteriana previo a la administración o hasta 12 horas después del inicio de antibióticos por un promedio de 4 días. Se indica dexametasona intravenosa a dosis de 0.15 mg/kg cada 6 horas o 10 mg IV cada 6 horas. En caso de documentarse un patógeno diferente a neumococo se sugiere la suspensión del esteroide.[28,29,30]

Los autores de esta revisión consideramos que los microorganismos que se describen en la bibliografía internacional no distan mucho de los que prevalecen en nuestra población, donde los escasos reportes epidemiológicos provienen de hospitales pediátricos con insuficiente estadística descrita en adultos, por ello, el apego al tratamiento debe ser empírico inicialmente, siendo además indispensable realizar estudios microbiológicos completos para determinar no solo la causa, sino también para determinar la tasa de resistencia a los antimicrobianos.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Es más probable que ocurran complicaciones durante los primeros días de la enfermedad, especialmente si no se ha iniciado tratamiento antimicrobiano, pudiendo generar daño parenquimatoso irreversible. La meningitis bacteriana y la enfermedad meningocócica pueden causar secuelas incapacitantes resultantes de una lesión neurológica directa o de daño secundario a la sepsis. Las secuelas son más comunes posterior a la infección por *S. pneumoniae* y ocurren en aproximadamente el 30% de los casos y en el 7% de los pacientes con meningitis meningocócica.[8,31] Algunas de las complicaciones agudas graves incluyen empiema subdural, crisis convulsivas, hidrocefalia, trombosis venosa cerebral y, en el caso específico de meningococo, choque séptico y púrpura fulminante. Entre las secuelas

neurológicas a largo plazo se ha descrito hipoacusia neurosensorial (particularmente en niños), deterioro cognitivo, alteraciones visuales, cambios del comportamiento, déficit neurológicos focales, principalmente motores, hidrocefalia persistente y crisis convulsivas.[32]

CONCLUSIONES

A pesar de la escasa información estadística en nuestro país, la meningitis bacteriana prevalece como una infección que genera elevada tasa de morbilidad y mortalidad. El uso de vacunas ha logrado reducir la frecuencia de la enfermedad en niños menores de cinco años, cambiando el pico de incidencia a la población adulta. Los grupos vulnerables incluyen a los mayores de 60 años, pacientes con comorbilidades y estado de inmunodepresión. El principal agente etiológico implicado es *S. pneumoniae* y su sensibilidad a antibióticos es variable en diferentes regiones. La letalidad de esta enfermedad aún alcanza cifras elevadas, por lo que es indispensable conocer los datos clave para el diagnóstico temprano y el pronto inicio del tratamiento. El médico de todos los niveles de atención se ve obligado a conocer el abordaje diagnóstico y terapéutico basado en la evidencia actual para poder incidir en el pronóstico y evolución de los pacientes. Asimismo, la notificación de los casos a las autoridades sanitarias permitirá ampliar el conocimiento en nuestro medio y modificar políticas de salud que favorezcan la prevención de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Lieb SL, Tauber M. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly W, editors. Infectious diseases. 2nd edition. Mosby; 2004, 251-65.
2. OMS (Organización Mundial de la Salud). Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine. Wkly Epidemiol Rep 2010; 85 (43): 425-36.
3. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011; 364 (21): 2016-25. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
4. Solórzano SF, Miranda NMG, Díaz RRD. Meningoencefalitis bacteriana. Enf Infecc Microbiol 2002; 22 (1): 2-13.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults -- a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328 (1): 21-8. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.
6. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1998; 129 (11): 862-9. doi: 10.7326/0003-4819-129-11_part_1-199812010-00004.
7. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. QJM 1999; 92 (12): 719-25. doi: 10.1093/qjmed/92.12.719.
8. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004; 351 (18): 1849-59. doi: 10.1056/NEJMoa040845.
9. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337 (14): 970-6. DOI: 10.1056/NEJM199710023371404.
10. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. Medicine (Baltimore) 2000; 79 (6): 360-8. doi: 10.1097/00005792-200011000-00002.
11. Tunkel A. Epidemiology of bacterial meningitis in adults. UptoDate 2016.
12. McClelland S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. Clin Infect Dis 2007; 45 (1): 55-9. doi: 10.1086/518580.
13. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med 2010; 362 (2): 146-54. doi: 10.1056/NEJMra0804573.
14. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2008; 21 (3): 519-37. doi: 10.1128/CMR.00009-08.
15. Orihuela CJ, Gao G, Francis KP, Yu J, Tuomanen EI. Tissue-specific contributions of pneumococcal virulence factors to pathogenesis. J Infect Dis 2004; 190 (9): 1661-9. doi: 10.1086/424596.
16. Unkmeir A, Latsch K, Dietrich G, Wintermeyer E, Schinke B, Schwender S, et al. Fibronectin mediates Opc-dependent internalization of Neisseria meningitidis in human brain microvascular endothelial cells. Mol Microbiol 2002; 46 (4): 933-46. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.03222.x.
17. Källström H, Liszewski MK, Atkinson JP, Jonsson AB. Membrane cofactor protein (MCP or CD46) is a cellular pilus receptor for pathogenic Neisseria. Mol Microbiol 1997; 25 (4): 639-47. doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.4841857.x.
18. Koedel U, Klein M, Pfister H-W. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis 2010; 23 (3): 217-23. doi: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

19. Attia J, Hatala R, Cook D, Wong J. Does this adult patient have acute meningitis? In: Simel D, Rennie D, editors. The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis. New York: McGrawHill; 2009.
20. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis 2002; 35 (1): 46-52.
21. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. Headache 1991; 31 (3): 167-71. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3103167.x.
22. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001; 345 (24): 1727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa010399.
23. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39 (9): 1267-84. https://doi.org/10.1086/425368.
24. Poppert S, Essig A, Stoehr B, Steingruber A, Wirths B, Juretschko S, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time pcr and fluorescence in situ hybridization. J Clin Microbiol 2005; 43 (7): 3390-7. doi: 10.1128/JCM.43.7.3390-3397.2005.
25. Cabrera-Gaytán DA, Pérez-Pérez GF, Arriaga-Nieto L, Vallejos-Parás A, Padilla-Velázquez R, Grajales-Muñiz C. Epidemiological surveillance of meningeal and encephalic syndrome in the Mexican Social Security Instituto, 2012-2014. Rev Med Hosp Gen Méx 2017; 80 (3): 130-138. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.06.014.
26. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. Arch Dis Child 2009; 94 (8): 607-14. doi: 10.1136/adc.2008.151563.
27. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. J Infect 2016; 72 (4): 405-38. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.007.
28. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (9): CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
29. Borchorst S, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis - a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56 (10): 1210-21. doi: 10.2147/PPA.S109720.
30. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NTH, Molyneux EM, Peltola H, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol 2010; 9 (3): 254-63. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70023-5.
31. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2010; 61 (2): 114-24. doi: 10.1016/j.jinf.2010.04.008.
32. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 2008; 15 (7): 649-59. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 344-354.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

Obesidad en el ciclo vital femenino y su asociación con trastornos menstruales

Obesity in the female vital cycle, and its association with monthly disorders.

Alex Ramírez-Rincón,[1,3,6] Luis Miguel Ruiz-Velásquez,[2,4] Sandra Mora-Thiriez,[5] Santiago Saldarriaga-Betancur[2,6]

Resumen

La obesidad está estrechamente relacionada con trastornos metabólicos y endocrinos. En la salud de la mujer es de resaltar que la obesidad se vincula con alteraciones hormonales, como anovulación crónica, hiperandrogenismo, infertilidad, incremento en el riesgo cardiovascular, entre otros. En este documento se realiza un abordaje de las alteraciones metabólicas y endocrinas de la mujer con obesidad.

PALABRAS CLAVE: Mujer; salud; obesidad; ovulación; fertilidad; riesgo cardiovascular.

Abstract

Obesity is closely related to metabolic and endocrine disorders. In women's health, it should be noted that obesity is linked to hormonal disorders, such as chronic anovulation, hyperandrogenism, infertility, increased cardiovascular risk, among others. In this document, an approach to the metabolic and endocrine disorders of women with obesity is carried out.

KEYWORDS: Women; Health; Obesity; Ovulation; Fertility; Cardiovascular risk.

[1] Médico internista. Endocrinólogo.
[2] Médico residente de Medicina Interna.
[3] Grupo de investigación.
Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.
[4] Médico epidemiólogo, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
[5] Médico endocrinólogo, Universidad Nacional de Colombia, Colombia.
[6] Grupo de investigación IDEAS, Innovación, Desarrollo y Avances en Endocrinología. Clínica Integral de Diabetes.

Recibido: 16 de diciembre 2019

Aceptado: 14 de marzo 2020

Correspondencia
Santiago Saldarriaga Betancur
salda712@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ramírez-Rincón A, Ruiz-Velásquez LM, Mora-Thiriez S, Saldarriaga-Betancur S. Obesidad en el ciclo vital femenino y su asociación con trastornos menstruales. Med Int Méx 2022; 38 (2): 344-354.

ANTECEDENTES

La obesidad es causada por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; sin embargo, distintos factores de riesgo influyen en la aparición de sobrepeso en ambos sexos, la incidencia de obesidad grave es más acentuada en la mujer debido a factor genéticos, sociales y hormonales.[1]

Aunque todavía existe controversia si la obesidad es una condición o una enfermedad, en la actualidad se tiende a catalogar a la obesidad como una enfermedad crónica que acarrea consecuencias mundiales de salud pública, llegando incluso a denominarse la pandemia del siglo XXI debido a su gran incidencia de aparición y las altas morbilidad y mortalidad relacionadas.[2]

Su asociación con la aparición de enfermedades crónicas de alto impacto, como la hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer es bien conocida.[2] Sin embargo, en la población femenina la obesidad se asocia, además, con trastornos reproductivos, que incluyen infertilidad, síndrome de ovario poliquístico y alteraciones menstruales.[3]

La correcta identificación de pacientes en alto riesgo y el control de peso a lo largo del ciclo vital permite subsanar las consecuencias derivadas de la ganancia de peso excesiva y proporcionan a la mujer una mejor salud reproductiva y calidad de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el decenio de 1960, a través de encuestas telefónicas poblacionales, en Estados Unidos se documentó aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad.[2] En la actualidad se sabe que cerca del 30% de los adultos estadounidenses son obesos, en el estado de Louisiana se han encontrado prevalencias de obesidad de, incluso, el 38%.[3]

En total la prevalencia de la obesidad es similar en hombres y en mujeres. Sin embargo, se han descrito diferencias entre sexos en ciertas subpoblaciones. Cuando se examinan diferentes grupos étnicos es más prevalente en mujeres afrodescendientes no hispanas que en hombres (57 *vs* 37%, respectivamente). Esta disparidad no se observa en blancas no hispanas, hispanas o asiáticas. También es más prevalente en mujeres mayores de 60 años que en hombres. Aún más, las formas más severas de obesidad afectan a las mujeres más comúnmente que a los hombres.[4]

En Colombia se estima una prevalencia de sobrepeso u obesidad del 60.7% en hombres y del 53.9% en mujeres; el 24.6% de los hombres y el 44.6% de las mujeres tienen obesidad abdominal (según los puntos de corte del *National Cholesterol Education Program*), llegando a ser tan alta como del 62.5% en hombres y del 67% en mujeres al definir la obesidad bajo los parámetros de la Federación Internacional de Diabetes.[5] Otro estudio poblacional indica una prevalencia de obesidad medida por índice de masa corporal del 18.7% en adultos de 18 a 65 años (Estudio ENSIN, Colombia, 2015), del 22.4% en mujeres y del 14.4% en hombres.[6] La obesidad definida por circunferencia abdominal (obesidad abdominal) se asocia con mayor prevalencia de diabetes, hipertensión y dislipidemia.[5]

Cuando hablamos específicamente de la epidemiología de los trastornos menstruales en mujeres con exceso de peso, Hartz y su grupo encontraron que el 8.4% de las mujeres con obesidad significativa (aumento de peso del 74%) tenían alguna anomalía menstrual significativa.[7] Es así como la distribución de la grasa se asocia con la existencia de alteraciones menstruales diversas; se ha demostrado un riesgo relativo (RR) de 3.15 de oligomenorrea cuando la distribución de grasa es

mayor en la porción corporal superior (obesidad centrípeta) que inferior (gluteofemoral).[8] Otros estudios han documentado que hasta el 6% de las mujeres obesas tienen trastornos menstruales importantes, entre los que destacan el síndrome de ovario poliquístico (38%), menorragia (38%) y oligomenorrea (24%).[9] En una cohorte de mujeres a quienes se les hizo cirugía bariátrica se encontró que el 28% de éstas tenían sangrado menstrual abundante (sangrado menstrual que interfiere con su vida diaria y su aspecto funcional). En Colombia son escasos los rasgos epidemiológicos, en nuestro centro el 84% de los pacientes quienes consultan con el propósito de controlar su peso corresponden a mujeres, de las que el 6% tiene trastornos menstruales, entre ellas el 38% con síndrome de ovario poliquístico, el 38% sangrado menstrual abundante y el 24% oligomenorrea.

FISIOPATOLOGÍA

Reserva energética y mecanismos fisiopatológicos

El aumento de ácidos grasos disponibles en algunos compartimentos incrementa la expresión de un sinnúmero de productos que conllevan al aumento de secreción de insulina pero con alta resistencia a la misma en el tejido periférico. En el tejido adiposo la insulina estimula la captación y almacenamiento de ácidos grasos e inhibe la lipólisis. El fenómeno de resistencia a la insulina en el tejido adiposo produce aumento en la liberación de ácidos grasos a la circulación, así como la secreción de adipocinas, como la resistina, citocinas que promueven el reclutamiento e infiltración de macrófagos con alta exposición de citocinas proinflamatorias, como la IL-1β y el TNF-α, y cambios en la polaridad de los macrófagos, con la posterior aparición de hipoxia tisular.[10,11]

La hipoxia tisular es el resultado final de la falla en la vasculatura del tejido adiposo para expandirse lo suficiente en la economía corporal del paciente obeso, exacerbando el estado inflamatorio ya iniciado por los adipocitos hipertróficos, perpetuando la atracción de macrófagos y el estado inflamatorio de bajo grado. Este proceso es influenciado por las hormonas ováricas; en modelos animales de roedores la ooforectomía incrementa la infiltración de células inmunitarias en el tejido adiposo e incrementa la resistencia a la insulina. El incremento en las adipocinas circulantes y células inmunitarias en la mujer posmenopáusica sugiere efectos similares y contribuye al incremento de riesgo cardiometabólico en este grupo de mujeres.[9]

Existen diferentes compartimentos de depósito de tejido adiposo: el subcutáneo encontrado en la mayor parte de la superficie cutánea; el visceral o intraperitoneal que acarrea gran producción de moléculas proinflamatorias; el retroperitoneal y pélvico; el intra y extrapericárdico encontrado entre la cavidad cardiaca, además de los grandes vasos y, por último, el intramuscular.[9] La grasa visceral y subcutánea son, sin lugar a dudas, el mayor foco de estudio en la actualidad debido a que han demostrado gran asociación con enfermedades cardiovasculares y con el detrimento de la salud,[12] probablemente derivado de la alta disponibilidad de citocinas y ácidos grasos al tejido hepático y circulación sistémica.[13] Se postula que el influjo de algunas hormonas ováricas aumenta la masa de tejido adiposo gluteofemoral y disminuye la adiposidad del compartimiento visceral, llevando a la aparición de efectos cardioprotectores.[9]

En contraste con todos los otros depósitos de tejido adiposo, el subcutáneo gluteofemoral superficial reduce el riesgo de enfermedad cardiometabólica; así, la mujer con acumulación de este tejido específico permanece metabólicamente saludable, con influencia directa de la liberación de adipocina sensibilizadora a la insulina. Igualmente, los adipocitos en el tejido

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

a este nivel tienen mayor actividad de la lipoproteína lipasa en mujeres que en hombres, lo que indica que ellas aclaran más efectivamente los triglicéridos después de las comidas.[14] Más aún, la captación de los ácidos grasos libres del plasma, la lipogénesis y la reesterificación del triacilgligerol son mayores en mujeres con tejido adiposo subcutáneo gluteofemoral que con tejido adiposo subcutáneo abdominal, mientras lo opuesto sucede en los hombres. Estas características generan mayor estabilidad del triaacilglicerol almacenado y disminución de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres.[9]

Las hormonas ováricas y su relación con el peso

La diferenciación de preadipocitos a células maduras está influida por un sinnúmero de factores, entre los que destacan el factor de crecimiento similar a la insulina, glucocorticoides y citocinas;[15] sin embargo en los últimos años se ha documentado el papel protagónico de los estrógenos no solo en la diferenciación del tejido adiposo, sino en su distribución corporal e incluso en ciclos de hambre y saciedad.

Diversos genes se han vinculado con el depósito de tejido adiposo gluteofemoral. Algunas hipótesis indican que los estrógenos pudieran activar genes derivados de la familia homeobox (HOX), los cuales determinan la distribución y fisiología adiposa.[16] Otros sugieren la activación de vías metabólicas provenientes de estímulos estrogénicos, entre ellas el intrón 4 del gen *ESR1*, que está relacionado con obesidad en mujeres púberes.[17]

La disminución de la producción estrogénica en diversas enfermedades y de forma fisiológica en el periodo posmenopáusico está ligada a la aparición de obesidad;[18,19,20] la menopausia incrementa el tejido adiposo visceral incluso en mujeres no obesas.[21] En mujeres posmenopáusicas entre 50 y 59 años el reemplazo hormonal especialmente estrogénico reduce la masa de tejido adiposo, además de disminuir considerablemente el riesgo cardiovascular y de enfermedades metabólicas, como la diabetes.[22,23]

Otros posibles mecanismos que explican los efectos protectores de los estrógenos derivan de la diferenciación de adipocitos "blancos" a "beige"[24] y del aumento de la expresión de UCP-1 (*uncoupling protein-1*), que aumenta la producción de calor. Algunos autores postulan la disminución de resistencia a la insulina y el aumento de la secreción de péptidos natriuréticos.[25] A pesar de lo mencionado, no se pierde de vista cómo el incremento persistente de estrógenos sin la regulación de progestágenos que ocurre en terapia de reemplazo hormonal o en situaciones patológicas, como el síndrome de ovario poliquístico, se relaciona con el síndrome metabólico y con el riesgo de carcinoma endometrial.[1,26]

Gasto energético

Se ha establecido una clara relación entre el ciclo menstrual y el consumo energético diario, estudios poblacionales indican que existe disminución de consumo de 200 a 300 kcal al día entre el periodo lúteo y el periovulatorio; sin embargo, esta disminución de la ingestión calórica no se ha encontrado en periodos anovulatorios.[27,28]

En relación con los componentes neurohormonales reguladores en el ciclo hambre-saciedad (que se discutirán más adelante), está descrito que en ciclos ovulatorios la disminución de la ingesta calórica está influida por la secreción estrogénica y que esta misma se debe a la disminución en el tamaño de la comidas e incluso a la baja percepción gustativa de algunos alimentos dulces.[29-32]

Se considera que la acción de los progestágenos en el tejido adiposo es antagónica a la actividad

estrogénica, pero la evidencia no es contundente en protocolos de modelos animales;[33] es de notar que en mujeres con dosis tituladas de progestágenos no afectaron el consumo energético diario.[9]

Otras hormonas

La grelina y la leptina son hormonas reguladoras fundamentales del consumo energético y su retroalimentación con el tejido adiposo y las hormonas sexuales es estrecha, la primera secretada por el estómago tiene efecto orexigénico, estudios en animales indican la disminución de disponibilidad de la grelina posterior a ooforectomía.[34] La leptina, por su parte, es una hormona anorexigénica, es secretada por los adipocitos y su disponibilidad es directamente proporcional a la cantidad de masa grasa disponible, sin embargo, de manera sorprendente, las concentraciones de leptina son mayores en mujeres adultas que en hombres, aunque se piensa que existe una influencia estrogénica y de otras hormonas, al momento esto no ha podido confirmarse de manera contundente.[35] Otros estudios sugieren que ni los esteroides sexuales femeninos, ni el estado hormonal reproductivo ni una mayor adiposidad parecen ser la causa de la diferencia sexual en los niveles de leptina circulantes. Recientemente se postula que la diferencia en las concentraciones de leptina puede explicarse por la existencia de testosterona, debido a que esta última reprime la secreción de leptina, reduciendo la masa de tejido adiposo y potencialmente la expresión del gen *ob*. El tejido adiposo es el principal sitio de secreción de leptina, con disponibilidad de receptores en todo el organismo, contribuyendo así al control del sistema inmunitario, óseo, reproductivo y de algunas funciones cardiovasculares. Se encontró, además, disociación en mujeres obesas entre las concentraciones de leptina y la activación del sistema nervioso autónomo, que puede originar teóricamente la hipertensión asociada con obesidad en el sexo masculino. Igualmente se demostró que la leptina es un regulador de la expresión de la aldosterona sintetasa y se encontró evidencia de que el exceso de leptina asociado con obesidad podría llevar a la hipertensión a través de la activación de receptores del eje aldosterona-mineralocorticoide, dando lugar al nuevo concepto de que la leptina induce hipertensión por mecanismos específicos de sexo en obesidad: activación simpática en hombres y del eje aldosterona-mineralocorticoide en mujeres.[1]

La colecistoquinina (CCK) es una hormona encargada de la relajación del esfínter de Oddi y la contracción de la vesícula biliar. Se ha demostrado que tiene efectos en la saciedad y podría estar regulada por influjo estrogénico. Estudios en modelos animales demuestran aumento de la saciedad a través de un estímulo estrogénico en los núcleos del tracto solitario.[9,36]

Se considera que puede existir contrarregulación de hormonas intestinales tipo incretina (GLP-1, GIP,) y del péptido Y con hormonas ováricas; sin embargo, falta mayor evidencia en este sentido.[27]

Obesidad y reproducción

Estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad afecta negativamente la reproducción. La obesidad es más prevalente en mujeres que buscan atención médica por infertilidad.[4,37]

Las mujeres obesas se demoran más en embarazase espontáneamente y las tasas de embarazos son menores. El riesgo de infertilidad es tres veces mayor en mujeres obesas y aunque la reducción de peso puede mejorar la fertilidad, los beneficios se aprecian en mujeres menores de 35 años. La obesidad se asocia con oligo o anovulación, mala calidad del oocito, alteraciones del embrión y su desarrollo, disminución de la receptividad uterina e implantación embrionaria. Los efectos se han relacionado con aumento de la resistencia a la

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

insulina que estimula la producción de andrógenos por el ovario e incrementa la aromatización periférica de las hormonas sexuales, la conversión en exceso de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo incrementando los estrógenos libres y alterando el eje hipotálamo hipofisiario gonadal. También se produce disminución de la hormona luteinizante, androstenediona, estrona, insulina, triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad, lo que altera la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas, afectando el desarrollo folicular y llevando a ciclos irregulares o anovulatorios.[4]

Según cifras disponibles, actualmente en Estados Unidos hasta el 28% de las mujeres embarazadas tienen obesidad, en ellas existe mayor número de abortos espontáneos, aumento de muerte neonatal y embarazos prolongados explicados por estimación incorrecta de la edad gestacional.[4] Los trastornos hipertensivos del embarazo, así como la diabetes gestacional, riesgo de macrosomía, desgarros perianales y partos distócicos ocurren con mayor frecuencia en mujeres con obesidad. Existe un riesgo directamente proporcional entre el IMC y la muerte fetal, encontrándose riesgo de óbito fetal de hasta el 20% en obesidad grave.

El incremento del peso durante el embarazo persiste después de éste y aumenta con la paridad. Hay mayor riesgo de anomalías fetales, como espina bífida, onfalocele, defectos del tubo neural, atresia anorrectal e hidrocefalia. Durante el trabajo de parto se dificulta el monitoreo de las contracciones uterinas y la evaluación de la progresión del trabajo.[4]

ENFERMEDADES DE EXCLUSIÓN Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de la mujer con obesidad es amplio, en caso de asociación con oligo o amenorrea no deberá pasarse por alto la posibilidad de un embarazo en curso. Igualmente es a tener en cuenta que la obesidad puede ser un epifenómeno o consecuencia de otra enfermedad; por lo que es muy importe realizar un abordaje integral del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, además de excluir otras afecciones, como las alteraciones tiroideas y suprarrenales.[38]

A continuación, describimos las afecciones y trastornos menstruales que con mayor frecuencia sobrevienen con obesidad, así como la manera pragmática inicial de su evaluación.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es el aumento anormal de prolactina plasmática que es secretada por las células lactotropas localizadas en la adenohipófisis. Usualmente es consecuencia de adenomas hipofisiarios o de manera menos prevalente por enfermedades infiltrativas (sarcoidosis), traumatismo encefalocraneano con sección del infundíbulo hipotalámico y medicamentos (antipsicóticos), entre otros.[39]

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia son relativamente pocas y fáciles de reconocer. En mujeres premenopáusicas usualmente se manifiesta con infertilidad (48%), cefalea (39%) y oligomenorrea (29%); la galactorrea es menos común, se encuentra en el 20 al 24% de las pacientes.[40]

Las mujeres posmenopáusicas transcurren teóricamente en hipogonadismo y por ello en esta población las manifestaciones clínicas son menos evidentes; sin embargo, en macroadenomas hiperproductores, la cefalea y visión borrosa son las manifestaciones más comunes.[40,41,42]

El enfoque paraclínico inicial incluye la medición de prolactina basal, descartar macroprolactinemia o causas secundarias de aumento de prolactina sérica.

Aunque las concentraciones basales de prolactina en los pacientes obesos suelen ser normales, en algunos individuos puede existir una alteración en el patrón de secreción de prolactina de 24 horas, la mayor parte de las veces ocasionada por un retraso en el pico de prolactina en la mitad del sueño.

También existen reportes de respuestas anormales de prolactina a diversos estímulos fisiológicos (hipoglucemia) o farmacológicos que se cree son secundarias a la resistencia a la insulina existente en estos pacientes.[43]

Aunque no se conocen todos los mecanismos por los que los pacientes con hiperprolactinemia tienen mayor incidencia de obesidad, sí se sabe que la interacción de las vías dopaminérgicas y la disminución de la saciedad son algunos de los factores principales para la ganancia de peso; se ha evidenciado que en pacientes con prolactinomas existe supresión del tono dopaminérgico, que es primordial para inducir mecanismos de recompensa en el sistema mesolímbico y permite la adecuada regulación periférica de la función de los adipocitos; si la supresión dopaminérgica es continua y persistente hay aumento considerable de la ingesta alimentaria y obesidad secundaria a ésta.[44] Asimismo, existen varios reportes de disminución de peso secundaria a manejo con agonistas dopaminérgicos.[45]

Panhipopituitarismo

Es causado por insuficiencia parcial o total de más de una hormona producida o almacenada en la neurohipófisis, la adenohipófisis o ambas, la manifestación clínica es similar a la de los trastornos primarios ocasionados por la deficiencia de las hormonas afectadas.[46]

Las principales causas incluyen tumores hipofisarios y no hipofisarios, traumatismo encefálico, hemorragia posparto (síndrome de Sheehan) y hemorragia subaracnoidea.[47]

El panel inicial de diagnóstico debe incluir determinación de concentraciones de prolactina, hormona de crecimiento e IGF-1, gonadotrofinas (LH, FSH, estradiol) y hormonas del eje tiroideo.

Síndrome de Cushing

Resulta de la exposición prolongada a glucocorticoides (hipercortisolismo) de origen exógeno (comúnmente en forma de medicamentos glucocorticoides) o endógeno (enfermedades que aumenten la producción de cortisol a concentraciones suprafisiológicas), en caso de ser de origen central por un adenoma hipofisario con sobreproducción de ACTH se conoce como enfermedad de Cushing.

Las manifestaciones clínicas son variables, estos pacientes usualmente tienen obesidad central, disminución de la libido, trastornos psiquiátricos, fatiga, insomnio, alteraciones cutáneas, trastorno del metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial; las mujeres tienen subfertilidad, oligo-amenorrea y pueden cursar con grados variables de hirsutismo.[49]

El enfoque diagnóstico debe permitir determinar si su causa es dependiente de la estimulación de la ACTH o independiente de ésta, por lo que amerita la realización de tamización con cortisol basal, cortisol en orina de 24 horas o cortisol salival (o los tres); según los resultados iniciales, se procederá a realizar pruebas de supresión y acto seguido a la ejecución de imágenes diagnósticas según cuál fuese el perfil bioquímico y el presunto origen (central o periférico).[50]

Acromegalia

En esta enfermedad existe exceso de hormona de crecimiento. Los síntomas comunes son se-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

cundarios al crecimiento acral (manos y pies) y cambios significativos en los rasgos faciales. Otros síntomas incluyen artralgias, fatiga, síntomas visuales y ganancia de peso hasta en el 18% de los pacientes.[51]

Su estudio inicial consiste en la determinación de concentraciones de IGF-1, según estos valores se procederá a la prueba de supresión correspondiente de hormona de crecimiento con suministro de 75 g de glucosa.[52]

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo caracterizado por la combinación de hiperandrogenismo (clínico y bioquímico), disfunción anovulatoria, alteraciones metabólicas y potencial presencia de morfología ovárica poliquística.

Sus signos y síntomas clásicos derivan del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia androgénica), resistencia a la insulina (trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, acantosis nigricans, obesidad) y alteraciones reproductivas (amenorrea, oligomenorrea y subfertilidad).[53]

Para su diagnóstico se han usado varios criterios, los más difundidos y de más fácil aplicación son los de Rotterdam.[53] **Cuadro 1**

Algoritmo diagnóstico

Con el propósito de ofrecer un enfoque práctico para el estudio de la mujer con obesidad y oligoamenorrea, se propone el algoritmo de la **Figura 1**.

En presencia de signos o síntomas que sugieran un origen secundario (por ejemplo, hiperprolactinemia, panhipopituitarismo, síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome de ovario poliquístico), debe realizarse el panel de estudios endocrinos según la sospecha clínica y probabilidad preprueba, en caso de tipificar una causa endocrina secundaria, se procederá a realizar los estudios específicos de naturaleza bioquímica y posteriormente a las imágenes diagnósticas.

En ausencia de clínica de origen secundario, se sugiere la realización de un panel básico de pruebas bioquímicas que permitan caracterizar cuadros que se manifiesten con escasos signos y síntomas.

En cualquier panorama debe considerarse la solicitud de estudios paraclínicos que caractericen el componente metabólico de la paciente, de manera inicial se sugiere realizar con: glucemia, HbA1c, perfil lipídico, enzimas hepáticas y creatinina para así consolidar la evaluación básica de la paciente con trastorno menstrual secundario a obesidad; acto seguido derivar al abordaje interdisciplinario para el manejo de pacientes con obesidad y sobrepeso, de forma idónea continuar en un tratamiento conjunto con el especialista en Ginecología.

CONCLUSIONES

Las mujeres son un grupo de riesgo importante para la aparición de obesidad. La existencia de factores genéticos y sociales, sumados a un componente hormonal, precipitan su aparición.

La obesidad en las mujeres aumenta el riesgo de trastornos cardiovasculares y reproductivos nocivos, entre los que se encuentran: el infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, aborto, muerte fetal y alteraciones menstruales.

El influjo estrogénico pareciera ser cardioprotector debido a disminución del tejido adiposo proinflamatorio (grasa visceral) y aumento de la grasa gluteofemoral.

Cuadro 1. Criterios de Rotterdam. Diagnóstico con dos de tres criterios

	Anormalidad	Características
Estado de androgenismo	Hiperandrogenismo clínico	Hirsutismo, acné, alopecia
	Hiperandrogenismo bioquímico	Andrógenos elevados (testosterona libre y total elevada)
Historia menstrual	Oligo-anovulación	Sangrado irregular (> 21 días o > 35 días)
Apariencia ovárica	Ultrasonido	Existencia de 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro, volumen ovárico > 10 mL o ambas situaciones

Modificado de la referencia 53.

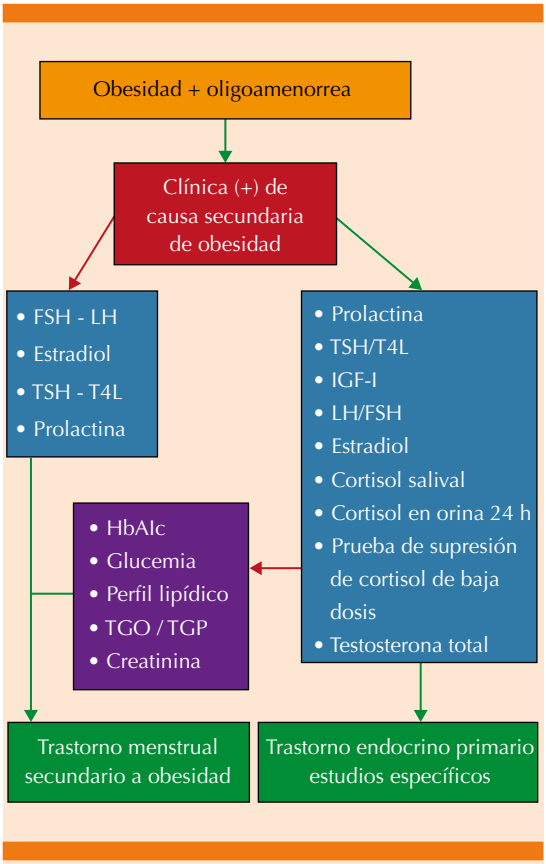

Figura 1. Enfoque diagnóstico de obesidad y oligomenorrea.

El enfoque diagnóstico implica la exclusión de embarazo y descartar enfermedades endocrinas que precipitan aumento de peso, como hiperprolactinemia, hipopituitarismo, síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome de ovario poliquístico, entre otros.

REFERENCIAS

1. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocr Rev 2016; 37 (3): 278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
2. Ljungvall A, Zimmerman FJ. Bigger bodies: long-term trends and disparities in obesity and body-mass index among U.S. adults, 1960-2008. Soc Sci Med 1982. 2012; 75 (1): 109-19. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.03.003.
3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA 2012; 307 (5): 491-7. doi: 10.1001/jama.2012.39.
4. Pickett-Blakely O, Uwakwe L, Rashid F. Obesity in Women. Gastroenterol Clin North Am 2016; 45 (2): 317-31. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.008.
5. Ruiz ÁJ, Aschner PJ, Puerta MF, Alfonso-Cristancho R. Estudio IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity): prevalencia de obesidad abdominal y factores de riesgo asociados en atención primaria en Colombia. Biomédica [Internet] 2012; 32 (4). doi.org/10.7705/biomedica.v32i4.799.
6. Ministerios de salud y protección social. Estudio ENSIN Colombia 2015 [Internet]. MinSalud; 2015. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Gobierno-presenta-Encuesta-Nacional-de-Situaci%C3%B3n-Nutricional-de-Colombia-ENSIN-2015.aspx
7. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstural abnormalities in women. Int J Obes 1979; 3 (1): 57-73.
8. Grant C, Gallier L, Fahey T, Pearson N, Sarangi J. Management of menorrhagia in primary care-impact on referral and hysterectomy: data from the Somerset Morbidity Project. J Epidemiol Community Health 2000; 54 (9): 709-13. doi: 10.1136/jech.54.9.709.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

9. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. Hum Reprod Update 2017; 23 (3): 300-21. doi: 10.1093/humupd/dmw045.
10. Arem H, Keadle SK, Matthews CE. Meta-physical activity and the search for the truth. Am J Epidemiol 2015; 181 (9): 656-8. doi: 10.1093/aje/kwu472.
11. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. Diabetes 2009; 58 (3): 718-25. doi: 10.2337/db08-1098.
12. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444 (7121): 881-7. doi: 10.1038/nature05488.
13. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited: Visceral fat and metabolic inflammation. Obes Rev 2012; 13: 30-9. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x.
14. Votruba SB, Jensen MD. Sex differences in abdominal, gluteal, and thigh LPL activity. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2007; 292 (6): E1823-8. doi: 10.1152/ajpendo.00601.2006.
15. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. Cell 2014; 156 (1-2): 20-44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
16. Karastergiou K, Fried SK, Xie H, Lee MJ, Divoux A, Rosencrantz MA, et al. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98 (1): 362-71. doi: 10.1210/jc.2012-2953.
17. Tobias JH, Steer CD, Vilariño-Güell C, Brown MA. Effect of an Estrogen receptor-α intron 4 polymorphism on fat mass in 11-year-old children. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (6): 2286-91. doi: 10.1210/jc.2006-2447.
18. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. Am J Clin Nutr 1992; 55 (5): 950-4. doi: 10.1093/ajcn/55.5.950.
19. Panotopoulos G, Ruiz JC, Raison J, Guy-Grand B, Basdevant A. Menopause, fat and lean distribution in obese women. Maturitas 1996; 25 (1): 11-9. doi: 10.1016/0378-5122(96)01119-x.
20. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Metabolism 1995; 44 (3): 369-73. doi: 10.1016/0026-0495(95)90168-x.
21. Abdulnour J, Doucet É, Brochu M, Lavoie J-M, Strychar I, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. Menopause J North Am Menopause Soc 2012; 19 (7): 760-7. doi: 10.1097/gme.0b013e318240f6f3.
22. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (7 suppl 1): s1-66. doi: 10.1210/jc.2009-2509.
23. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management — getting clinical care back on track. N Engl J Med 2016; 374 (9): 803-6. doi: 10.1056/NEJMp1514242.
24. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol 2015; 402: 113-9. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
25. Jankowski M, Rachelska G, Donghao W, McCann SM, Gutkowska J. Estrogen receptors activate atrial natriuretic peptide in the rat heart. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98 (20): 11765-70. doi: 10.1073/pnas.201394198.
26. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. Maturitas 2009; 62 (4): 334-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.018.
27. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013; 305 (11): R1215-67. doi: 10.1152/ajpregu.00446.2012.
28. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet 2011; 378 (9793): 826-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60812-X.
29. Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. Am J Clin Nutr. 1995;61(1):39-43. doi: 10.1093/ajcn/61.1.39.
30. Rock CL, Gorenflo DW, Drewnowski A, Demitrack MA. Nutritional characteristics, eating pathology, and hormonal status in young women. Am J Clin Nutr 1996; 64 (4): 566-71. doi: 10.1093/ajcn/64.4.566.
31. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, Hausken T, Little TJ, Gentilcore D, et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 297 (3): G602-10. doi: 10.1152/ajpgi.00051.2009.
32. Bowen DJ, Grunberg NE. Variations in food preference and consumption across the menstrual cycle. Physiol Behav 1990; 47 (2): 287-91. doi: 10.1016/0031-9384(90)90144-s.
33. Czaja JA. Ovarian influences on primate food intake: Assessment of progesterone actions. Physiol Behav 1978; 21 (6): 923-8. doi: 10.1016/0031-9384(78)90167-1.
34. Clegg DJ, Brown LM, Zigman JM, Kemp CJ, Strader AD, Benoit SC, et al. Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats. Diabetes 2007; 56 (4): 1051-8. doi: 10.2337/db06-0015.
35. Rosenbaum M, Pietrobelli A, Vasselli J, Heymsfield S, Leibel R. Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by differences in adipose tissue distribution. Int J Obes 2001; 25 (9): 1365-71. doi: 10.1038/sj.ijo.0801730.
36. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory controls and physiological roles in eating and

glycemia in health, obesity, and after RYGB. Physiol Rev 2017; 97 (1): 411-63. doi: 10.1152/physrev.00031.2014.

37. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2014; 311 (15): 1536. doi: 10.1001/jama.2014.2269.
38. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29 (4): 516-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010.
39. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med 1977; 296 (11): 589-600. doi: 10.1056/NEJM197703172961103.
40. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. Endocr Rev 1980; 1 (3): 295-308. doi: 10.1210/edrv-1-3-295.
41. Gómez F, Reyes FI, Faiman C. Non-puerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. Am J Med 1977; 62 (5): 648-60. doi: 10.1016/0002-9343(77)90866-x.
42. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. Fertil Steril 2005; 84 (1): 181-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.102.
43. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32 (4): 895-914. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00078-1.
44. Terock J, Hohagen F, Petersen D, Zurowski B. Prolactinoma-associated obesity treated with bupropion and methylphenidate. Ther Adv Psychopharmacol 2013; 3 (3): 177-80. doi: 10.1177/2045125312467345.
45. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. Diabetes Care 1996; 19 (6): 667-70. doi: 10.2337/diacare.19.6.667.
46. Basson R. Female sexual dysfunction in hypopituitarism. Lancet 2007; 370 (9589): 737. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61368-3.
47. Garg M, Brar K, Suryanarayana K. Adult hypopituitarism: Are we missing or is it clinical lethargy? Indian J Endocrinol Metab 2011; 15 (3): 170. doi: 10.4103/2230-8210.83400.
48. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary 2006; 9 (4): 335-42. doi: 10.1007/s11102-006-0416-5.
49. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2006; 367 (9522): 1605-17. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6.
50. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 2003; 138 (12): 980-91. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010.
51. Goadsby Pj. Acromegaly. N Engl J Med 2007; 356 (12): 1274-6. doi: 10.1056/NEJMc070019.
52. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol 2011; 17 Suppl 4: 1-44. doi: 10.4158/ep.17.s4.1.
53. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98 (12): 4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3799

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 355-365.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico

Oral anticoagulants: A challenge in therapeutic adherence.

Lina María Martínez-Sánchez,[1] Andrea Urrego-Vásquez,[2] Juan Ricardo Gaviria-García,[2] Juan Pablo Ospina-Sánchez,[2] Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo,[2] Felipe Hernández-Restrepo[2]

Resumen

Los anticoagulantes orales han sido un gran aliado para los médicos en los eventos tromboembólicos, pues éstos representan un gran reto en su manejo al causar alto número de muertes en los países industrializados. Por tanto, se han creado diversos medicamentos, como los antagonistas de la vitamina K, que requerían un monitoreo estricto; con el paso del tiempo, se desarrollaron moléculas conocidas como los anticoagulantes orales directos, éstos han permitido que su administración sea más segura y que no deban realizarse controles tan estrictos al momento de usarlos. En este artículo se revisa la bibliografía de las características demográficas y farmacológicas de los anticoagulantes orales directos y cómo éstas repercuten en el apego terapéutico como profilaxis contra eventos tromboembólicos. Se buscaron artículos originales y revisiones sistemáticas en PubMed, Scielo, Embase y ScienceDirect que se relacionaran con el apego terapéutico a los anticoagulantes orales directos. Se encontraron 80 artículos relacionados con los anticoagulantes orales directos; sin embargo, solo se incluyeron 52 que cumplían con el objetivo y los criterios de inclusión planteados para esta revisión, a partir de éstos se hizo la descripción del presente texto en el que se desarrollan aspectos relacionados con la epidemiología, farmacología y apego de los anticoagulantes orales directos. Los anticoagulantes orales directos son medicamentos cada vez más prescritos por los especialistas, pues le proporcionan mayor seguridad al paciente, pero requieren adecuado apego por parte de éstos para lograr el efecto terapéutico esperado.

PALABRAS CLAVE: Cumplimiento de la medicación; apego al trtamiento; anticoagulantes; warfarina.

Abstract

Oral anticoagulants have been a great ally for physicians in thromboembolic events because they represent a great challenge in their management, causing a high number of deaths in developed countries. Several drugs have been created, such as vitamin K antagonists, that require strict monitoring, over time, molecules known as the direct oral anticoagulants have been developed, these have allowed their administration to be safer and not have to carry out such strict controls. This paper reviews bibliography on the characteristics and therapeutic adherence of direct oral anticoagulants and how they impact thrombotic events. Literature review was carried out, searching for original articles and systematic reviews in PubMed and ScienceDirect. We selected 80 articles, included 52 that fulfilled the stated objective, from these the description of the present text was developed in which aspects related to the epidemiology, pharmacology and adherence of direct oral anticoagulants are developed. Direct oral anticoagulants are drugs that are increasingly prescribed by specialists because they provide greater patient safety but require adequate adherence by these patients to achieve the expected therapeutic effect.

KEYWORDS: Medication adherence; Therapeutic adherence; Anticoagulants; Warfarin.

[1] Bacterióloga, especialista en Hematología, Magister en Educación.
[2] Estudiante de Medicina.
Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 19 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, Urrego-Vásquez A, Gaviria-García JR, Ospina-Sánchez JP, Jaramillo-Jaramillo LI, Hernández-Restrepo F. Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico. Med Int Méx 2022; 38 (2): 355-365.

ANTECEDENTES

En los servicios de urgencias de Estados Unidos los anticoagulantes y la insulina estuvieron implicados en uno de cada siete eventos adversos asociados con un medicamento y representaron un 25% en las admisiones hospitalarias.[1] Los eventos trombóticos son una de las principales causas de mortalidad en países industrializados; durante el decenio de 1960 solo se contaba con la opción de los antagonistas de la vitamina K (AVK); sin embargo, su prescripción requiere vigilancia por medio del *Internacional Normalized Ratio* (INR razón normalizada internacional).[1]

Con el transcurso de los años la industria farmacéutica ha logrado grandes avances en el área de la anticoagulación, comprendiendo de manera profunda la fisiopatología del evento tromboembólico y el tratamiento de éste, permitiendo así el desarrollo de nuevos medicamentos antitrombóticos.[2] Estos avances promovieron el desarrollo de los anticoagulantes orales directos no antagonistas de la vitamina K con propiedades farmacológicas predecibles y baja probabilidad de hemorragias; sin embargo, causan complicaciones porque sus efectos no pueden ser controlados ni precedidos por exámenes de laboratorio, como el INR.[2,3] Con el objetivo de lograr una adecuada hemostasia fisiológica es fundamental establecer una correcta relación entre sangrado y anticoagulación, ciertas condiciones se han descrito por su potencial trombofílico, como las valvulopatías, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, arritmias e isquemias, entre otras, por ello, se requiere un esquema pertinente de medicamentos anticoagulantes, así como la colaboración por parte del paciente en cuanto al apego al tratamiento.[1] A pesar de la efectividad de la terapia, en estudios recientes, como el de Bergman y colaboradores, se ha visto que este procedimiento con frecuencia es omitido, alcanzándose solo en el 25 al 36%.[4]

El conocimiento que se ha ido adquiriendo en la comunidad médica acerca de la prescripción de medicamentos anticoagulantes ha llevado al aumento en la adecuada formulación de éstos, lo que ha obligado a los profesionales a profundizar en el conocimiento de estos fármacos, en el manejo de las posibles complicaciones del tratamiento y a insistirle a los pacientes que la piedra angular del éxito de éste es la administración rigurosa del mismo.[5] El objetivo de este manuscrito es realizar una revisión bibliográfica de las características demográficas y farmacológicas de los anticoagulantes orales directos y cómo éstas repercuten en el apego terapéutico como profilaxis de eventos tromboembólicos.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de tipo cualitativa de la bibliografía en las bases de datos Scielo, ScienceDirect, PubMed y Embase. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores trombosis, prevención y control, cumplimiento y apego al tratamiento, tanto en español como en inglés, haciendo uso de los operadores booleanos "AND" y "OR" entre los términos anteriores. Asimismo, se utilizó la función "artículos relacionados" para encontrar artículos adicionales. La búsqueda incluyó artículos originales y de revisión, en total se encontraron 80 artículos relacionados con los nuevos anticoagulantes orales, que abarcaban aspectos epidemiológicos, farmacológicos, niveles de apego y efectos adversos y terapéuticos; sin embargo, solo se incluyeron 52 artículos en español e inglés que cumplían los criterios de inclusión y con el objetivo planteado. Los criterios de inclusión fueron: artículos en los que se utilizara como profilaxis los anticoagulantes orales directos independientemente del grupo de edad de los pacientes del estudio, asimismo, los artículos que evaluaran el nivel de apego a la terapia farmacológica con anticoagulantes; los criterios de exclusión fueron: artículos en los que la tromboprofilaxis

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

no se realizara con tratamiento farmacológico. Luego de la selección de los artículos se elaboró esta revisión teniendo en cuenta aspectos como epidemiología, farmacología y nivel de apego al tratamiento. En la **Figura 1** se muestra el flujograma de la revisión sistemática de la bibliografía.

RESULTADOS

Epidemiología

El aumento de la expectativa de vida ha generado un incremento en la administración de anticoagulantes orales por parte de los adultos mayores que padecen enfermedades tromboembólicas.[6] En Colombia Machado y su grupo encontraron que de 1310 pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales por al menos tres meses, el 42.8% correspondía al sexo femenino, los pacientes tenían media de edad de 72.7 ± 13.1 años.[7] Por otra parte, en Cuba, las personas en edad avanzada representan el 65% de los ingresos hospitalarios, además, comúnmente tienen múltiples comorbilidades y tratamientos crónicos coexistentes, estos medicamentos prescritos para el tratamiento de enfermedades concomitantes pueden tener repercusiones negativas si se toman a dosis mal formuladas debido a las interacciones con otros medicamentos, como

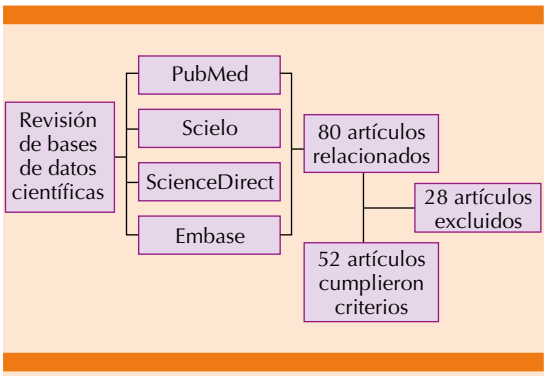

Figura 1. Flujograma de la revisión de la bibliografía. Fuente: autores.

sucede con los antibióticos, corticosteroides, hipoglucemiantes orales, anticonvulsivos y los anticoagulantes orales, estos últimos son, quizá, los de mayor dificultad para el clínico.[8] Sin embargo, juega un papel determinante el hecho de que estos pacientes logren una buena conciencia de la enfermedad, de forma tal que comprendan la importancia de la administración adecuada de sus medicamentos, generando así mayor cumplimiento terapéutico para lograr la efectividad y estabilidad de los niveles de anticoagulación.[9]

Cerca del 1.5% de la población mundial recibe tratamiento con AVK, la warfarina sódica es el medicamento más prescrito. La principal complicación asociada con este tratamiento es el sangrado espontáneo en el contexto de traumatismo o cirugía.[10] Anualmente los pacientes anticoagulados tienen alrededor del 5% de riesgo de algún sangrado y el 1% de riesgo de que este sangrado sea mayor y en una cuarta parte, letal.[10]

Buenita y su grupo[11] plantean que en los servicios de urgencias de Estados Unidos la mortalidad causada por medicamentos en los mayores de 65 años y la mayor parte de los ingresos por efectos adversos a los medicamentos son causados por los anticoagulantes orales en un 33%, seguidos por las insulinas (14%), los antiagregantes plaquetarios (13%) y los hipoglucemiantes orales (11%) con un estimado de 21,010 hospitalizaciones por hemorragias relacionadas con la warfarina. En Estados Unidos, medicamentos como warfarina o insulinas estuvieron implicados en uno de cada siete eventos adversos en salas de emergencia (14.1%) y en más del 25% de hospitalizaciones por eventos adversos; también se les asoció con casi el 70% de los casos de sobredosis no intencional y con el 33% de todos los eventos adversos por medicamentos en personas mayores de 50 años.[8,11] La frecuencia de hemorragias durante la administración de los anticoagulantes orales, antagonistas de vitamina

K, puede ir desde el 1.7 al 3.4%, aunque otros han reportado cifras incluso más altas, de hasta el 16-17%.[1,12]

Estos datos de las complicaciones con la administración de anticoagulantes orales se han relacionado con bajos niveles de apego a éstos, ya que existe desconocimiento de las acciones que pueden ponerse en práctica para mejorarlo.[13] El no apego de los pacientes a los tratamientos con AVK es una de las causas de inestabilidad más importantes que ocurren en el control por medio del INR, además de permanecer durante más tiempo debajo del rango óptimo para el tratamiento.[8]

En casos específicos como la cirugía ortopédica, la administración del tratamiento tromboprofiláctico de forma adecuada por parte del paciente evita complicaciones, reintervenciones y una estancia hospitalaria prolongada que implican mayor morbilidad y mortalidad.[14] Sin embargo, diversos autores han descrito niveles de no apego hasta del 28%, generando en el 20% de los pacientes eventos tromboembólicos asociados con la cirugía.[15,16]

Farmacología

La hemostasia se define como el proceso fisiológico en el que intervienen la cascada de coagulación y la activación de plaquetas para la formación de coágulos cuando se produce un daño vascular.[17] Las enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas se caracterizan por alteraciones de este proceso, esto conlleva a la producción excesiva de trombos y, por ende, a complicaciones graves, como infartos, accidentes cerebrovasculares, entre otros, por lo que es necesaria la administración de anticoagulantes como el pilar del tratamiento de estas afecciones.[1,10]

Hasta hace algunos años, los únicos anticoagulantes de presentación oral disponibles para el tratamiento de la fibrilación auricular y otras enfermedades tromboembólicas eran los antagonistas de la vitamina K, como los dicumarínicos y la warfarina sódica.[18,19] Este último ha sido el medicamento más prescrito en pacientes con eventos cerebrovasculares de riesgo alto y moderado, ha demostrado reducir las tasas de eventos isquémicos en pacientes con fibrilación auricular en un 68% cuando el INR se mantiene entre 2 y 3.[7,20,21,22] Sin embargo, los AVK se caracterizan por tener una farmacología compleja, múltiples interacciones farmacológicas y alimentarias y un margen terapéutico estrecho, esta característica en especial explica la necesidad de vigilar el grado de anticoagulación y realizar ajustes frecuentes en las dosis.[23] Su eficacia y seguridad dependen de mantener al paciente en el rango terapéutico adecuado durante el mayor tiempo posible, esto se logra mediante un seguimiento regular con pruebas de coagulación y el INR, puesto que el exceso o falta de anticoagulación pueden ocasionar hemorragias no deseadas o favorecer eventos tromboembólicos, respectivamente.[18,19,23]

Los AVK inhiben el ciclo de la vitamina K y actúan de forma indirecta en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, los cuales son dependientes de esta vitamina, tienen metabolismo hepático a través del sistema enzimático citocromo P450, sistema por el cual se metaboliza la mayor parte de los medicamentos.[24] La warfarina es metabolizada por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5, esto explica las numerosas interacciones farmacológicas que pueden inducir o inhibir su metabolismo, provocando hemorragias severas o eventos trombóticos, alcanza su máxima concentración en sangre después de tres a cuatro días de administración, por ende, se recomienda que durante el tratamiento agudo se acompañe de otros anticoagulantes parenterales de acción rápida, como la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, lo anterior

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

representa una limitación en cuanto a su administración en el episodio agudo.[10,24,25,26] Por otro lado, requiere ajuste de las dosis, vigilancia con INR y tiempo de protrombina (PT), su excreción es por vía renal y, en caso de hemorragia, debe administrarse vitamina K como antídoto y plasma fresco congelado como parte del tratamiento.[10]

Las diversas limitaciones de los AVK han motivado el desarrollo los anticoagulantes orales directos por parte de las casas farmacéuticas como opciones terapéuticas contra las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales; algunos nombres son apixabán, rivaroxabán y dabigatrán, estos medicamentos actúan como inhibidores directos de los factores de coagulación, el apixabán y el rivaroxabán son antagonistas del factor Xa, inhibiendo la formación de trombina, mientras que el dabigatrán es inhibidor de la trombina e impide el paso de fibrinógeno a fibrina, estos anticoagulantes orales directos han demostrado ser seguros y eficaces, no necesitan ajustes frecuentes en las dosis, tienen menos interacciones farmacológicas, especialmente el dabigatrán, lo que favorece su administración en pacientes polimedicados y de difícil control.[23,27] Las principales características farmacocinéticas de estos medicamentos se mencionan en el **Cuadro 1**.

Los anticoagulantes orales directos están aprobados por la FDA para la prevención de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular, han demostrado disminución en la mortalidad y en el número de eventos isquémicos cerebrales y sistémicos con aumento no significativo de sangrados mayores, también están aprobados como tratamiento y profilaxis del tromboembolismo venoso, tienen buena eficacia y seguridad en pacientes con cirugía ortopédica, especialmente en reemplazo de cadera o cirugías de rodilla.[7,28,29] Adicionalmente, tienen grandes ventajas respecto a los AVK, el efecto anticoagulante directo sobre el factor Xa o la trombina es rápido y predecible, tienen buena biodisponibilidad por vía oral, amplio margen terapéutico, no requieren controles de laboratorio para el ajuste de la dosis, tienen escasas interacciones medicamentosas y alimentarias, pero su manejo se dificulta por la falta de antídotos específicos para revertir su efecto.[10,30]

En un estudio realizado en Colombia por Machado y su grupo se encontró que el rivaroxabán era el anticoagulante más prescrito con un 53.1%, seguido por el dabigatrán con un 44.6% y por último el apixabán con un 2.3%, datos que reflejan el incremento en la administración de estos anticoagulantes orales directos.[7]

En cuanto a la fibrilación auricular de origen valvular (incluyendo válvula protésica, pacientes con estenosis aórtica) y en pacientes embarazadas y lactantes, la indicación de anticoagulación es con AVK pues no se dispone de estudios de los anticoagulantes orales directos en pacientes con estas características.[31]

Apego al tratamiento con anticoagulantes

La anticoagulación oral se prescribe como profilaxis contra los eventos tromboembólicos secundarios de algunas enfermedades cardiovasculares, como la fibrilación auricular, disminuyendo la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.[18,32] En este campo, los anticoagulantes orales directos han sido medicamentos con gran acogida en los últimos años por su gran efectividad y superioridad comparados con los antagonistas de la vitamina K.[33] Sin embargo, existe la preocupación sobre el apego a los mismos, pues se ha sugerido que puede ser más bajo al comparado con el de la heparina de bajo peso molecular.[34]

El apego en este tipo de terapias es un elemento fundamental para la efectividad de los medicamentos, éste se ha definido clásicamente

Cuadro 1. Características farmacocinéticas de los anticoagulantes orales directos[10,27]

	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán
Tiempo (concentración máxima), horas	2.5-4	3	2
Vida media, horas	5-9*	8-15	14-17
Metabolismo	CYP3A4 y CYP2J2	CYP3A4	Sistema biliar
Excreción	Renal y biliar	Renal	Renal
Frecuencia de administración	Una vez al día	Dos veces al día	Una o dos veces al día
Antídoto	No antídoto	No antídoto	No antídoto
Tratamiento en caso de hemorragia	CCP, FVIIa recombinante	CCP, FVIIa recombinante	-

*9-13 horas en ancianos.
CCP: concentrado de complejo de protrombina: FVIIa: factor VII recombinante activado.
Fuente: autores.

como el nivel de coincidencia que existe entre el comportamiento de un paciente en cuanto a medicamentos, estilos de vida y demás instrucciones que el profesional de salud encargado ha destinado para éste como parte de su tratamiento.[35,36] Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud establece que el apego terapéutico no es solo responsabilidad del paciente, sino que existen diferentes factores que pueden influir en éste, como los socioeconómicos, relacionados con el sistema o el equipo de salud, con la enfermedad, con el tratamiento y con el paciente.[36] Arcelus y su grupo reportan que factores como la omisión de la dosis, temor por el sangrado, duración inadecuada de la terapia y la administración del anticoagulante no indicado son las principales razones por las que no hay adecuado apego al tratamiento.[37]

Abdou y colaboradores desarrollaron un estudio en el que reportaron que en enfermedades crónicas en las que se requiera anticoagulación a largo plazo, el 50% de los pacientes no tienen apego por los motivos mencionados.[38]

En el estudio realizado en pacientes con enfermedades crónicas de Kääriäinen y su grupo encontraron que el 51% de la población estudiada manifestó cumplimiento con la medicación y un 74% tenían buen apego al tratamiento con warfarina, las mujeres tenían más apego que los hombres.[39] Sin embargo, DiMinno y colaboradores reportaron que el bajo apego a los antagonistas de la vitamina K se observaba principalmente en pacientes con niveles socioeconómicos bajos, inestabilidad laboral, afroamericanos, hispanos y bajo nivel de confianza en el médico tratante.[40]

En un estudio realizado por Al-Omair y su grupo, en el que se evaluó el apego de la población a la terapia anticoagulante a través de la escala de 8 ítems de Morisky, con base en el puntaje de esta escala se definió 0 como alto apego, 1 y 2 como medio y mayor a 2 como bajo apego; para la población estudiada los resultados obtenidos fueron: el 51.3% de los pacientes tenían apego medio y el 26.6% alto apego, evidenciándose que el puntaje menor correspondía al apego alto.[41] De igual manera, en este mismo estudio se evaluó la correlación entre apego y nivel de educación, en cuanto a este punto el estudio arrojó resultados paradójicos frente a lo que comúnmente se ha creído respecto a la relación entre ambos factores, puesto que las personas con bajo nivel de educación se encontraron con apego alto al tratamiento, siendo éste un resultado clínico y estadísticamente significativo.[41]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

Por otro lado, en el estudio realizado por Davis y su grupo, en el que evaluaron el efecto del apego, el conocimiento y la calidad de vida en el control de la anticoagulación en pacientes con warfarina, encontraron que solo el 14% de los pacientes tenían adecuado control de su anticoagulación, mientras que el 50% de los pacientes que autorreportaban apego adecuado tenían asociación significativa con mejor control de la anticoagulación, en comparación con los que no tenían apego.[41] Asimismo, se encontró que, a mayor edad e ingreso económico, mayor era el apego, y que un 19% de los participantes reportaban que la warfarina repercutía negativamente en su calidad de vida.[42]

Sin embargo, Suzuki y colaboradores reportaron en su estudio que el principal motivo por el que los pacientes no tenían apego a la terapia era porque se olvidaban de tomar la medicación, haciendo que no hubiera una administración continua del medicamento.[43]

En la práctica clínica no es usual realizar la evaluación del apego terapéutico de los pacientes anticoagulados, son escasos los médicos que saben si sus pacientes son cumplidores, lo que resulta muy difícil en su manejo por las consecuencias clínicas que puedan ocurrir.[44]

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K han sido útiles en la prevención de la fibrilación auricular no valvular y han demostrado eficacia similar a la de la warfarina para disminuir el riesgo de tromboembolia.[45,46] En los últimos años los anticoagulantes orales directos (DOACs) han superado a la warfarina como método de tratamiento de elección, mostrando niveles de apego superiores en comparación con el alto índice de abandono de la warfarina; un posible factor contribuyente a la disminución de la popularidad de la warfarina es que para el tratamiento anticoagulante debe ajustarse la dosificación de cada paciente teniendo en cuenta el valor del INR, lo que supone en muchas ocasiones un problema al momento de prescribirlo.[44,45]

Lo anterior se refleja en los hallazgos reportados por Kazuo y su grupo que evaluaron el apego a la warfarina y a los DOACs en 2171 pacientes admitidos con diagnóstico de ACV agudo.[22] Se reportó que, de 111 pacientes anticoagulados con warfarina, el 24.5% tenían un rango subóptimo y un INR < 2 al inicio del evento trombótico y solo el 4.1% de los pacientes con warfarina tenían un rango terapéutico adecuado.[22] En este estudio en particular, el apego a DOACs se evaluó con la escala de Morisky de 4 ítems, que define a los pacientes que respondieran sí a alguna de las preguntas planteadas como no cumplidores y como cumplidores a quienes respondieran no en las 4 preguntas realizadas; de los 28 pacientes que recibían anticoagulantes no dependientes de la vitamina K, el 1.6% no tenían apego, mientras que el 5.7% sí.[22] Asimismo, los autores realizaron un análisis de regresión multivariable en el que evidenciaron que los pacientes que recibían DOACs y tenían adecuado apego mostraban excelente recuperación del evento e independencia funcional, en comparación con los sujetos que no recibían terapia anticoagulante.[22]

Esto concuerda con lo reportado por Barrios y su grupo en su estudio realizado en España en el que incluyeron 1015 pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular y con alto riesgo tromboembólico por sus comorbilidades, en el que uno de sus objetivos era comparar el apego al tratamiento con DOACs (particularmente dabigatrán) y AVK durante 6 meses; se encontró que el apego a los DOACs fue del 89.2%, mientras que el de los AVK fue del 81.1% ($p = 0.001$), lo que contradice lo que reporta la bibliografía de la falta de apego con estos medicamentos al no requerir control de laboratorio.[47]

En cuanto a los reportes internacionales, en Estados Unidos el conocimiento acerca del apego relativo a los DOACs y sus efectos adversos aún es muy limitado, además de tener en consideración que la dosificación es muy variable, lo que influye en el apego a la terapia.[45]

El seguimiento de la anticoagulación oral directa representa una dificultad, ya que no hay métodos de laboratorio disponibles para hacerlo, entonces el personal médico debe apelar al autorreporte de los pacientes para evaluar el apego; algunos estudios reportan este apego con base en el conteo de pastillas;[48] este método se ha descrito en la bibliografía desde hace décadas, es una forma de medición del apego que se ha discutido; sin embargo, diferentes técnicas se han desarrollado con el fin de darle mayor validez al conteo, como los contadores electrónicos.[49] Estos dispositivos mencionados se han presentado como el patrón de referencia en el apego, debido a que incluso si el paciente no tiene la motivación suficiente para tomar la medicación, para que la píldora del día sea marcada como tomada debe abrir el recipiente para desechar el medicamento, por lo que finalmente resulta en el mismo esfuerzo tomar o deshacerse de la medicación.[50]

Así como para diabetes e hipercolesterolemia se han establecido estándares de medición para comparar el plan de salud y la calidad del médico, lo mismo ocurre con los DOACs, ya que esto aporta información al momento de la selección de afiliados en los planes de salud y permite desarrollar intervenciones dirigidas a los pacientes.[48]

En el estudio realizado por Rodríguez y su grupo, la falta de apego a los AVK se ha calculado entre el 22 y 58%, dato similar al compararlo con los DOACs que limitan la interacción entre fármacos y no requieren vigilancia de laboratorio con pruebas de coagulación, a pesar de estas ventajas, sigue habiendo falta de apego y discontinuidad en el tratamiento.[51]

Pero no todo el panorama es así de sombrío como se describe, se han planteado diversas estrategias para mejorar el apego a estos medicamentos, las principales son la educación a los pacientes y a los profesionales de la salud que formulan este tipo de terapias a sus pacientes, un sistema de reporte que permita dar apoyo a la decisión clínica, evaluar riesgos y alarmas en el sistema y establecer grupos de trabajo donde se evalúen y se planteen acciones para dar cumplimiento a la terapia.[52]

CONCLUSIONES

El apego terapéutico es un pilar fundamental en cualquier tratamiento médico al que será sometido un paciente, es decir, el cumplimiento adecuado de las indicaciones y medicamentos prescritos por el médico tratante son importantes para que se logre la efectividad del tratamiento; en el caso puntual de la anticoagulación oral, el apego adecuado permite evitar los eventos isquémicos cerebrales o sistémicos que se asocian con las afecciones subyacentes de los pacientes a quienes indicaron la anticoagulación.

Con base en la bibliografía, se sabe que, para este tipo de medicación, las variables como edad, nivel socioeconómico, escolaridad y factores relacionados con el sistema de salud y su acceso, la voluntad y la conciencia propia que tienen los pacientes de la importancia de tomar el tratamiento de la forma indicada por el médico, tienen cierta implicación en cuanto al porcentaje de apego de los pacientes. Es importante resaltar que existe un nivel de desconocimiento farmacológico por parte de los profesionales de la salud, lo que lleva a que muchas veces no se obtengan los mejores resultados o la terapia no se administre de forma adecuada y, por ende, haya abandono de ésta por parte de los pacientes.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

A pesar de que la bibliografía resalta que la presentación farmacéutica de los medicamentos influye de manera importante en el apego terapéutico, asimismo, la necesidad de estudios paraclínicos de seguimiento, en el caso de la warfarina, y los controles de INR periódicos influyen en los pacientes al momento de tener apego.

Por otro lado, la falta de escalas validadas o herramientas adecuadas para cuantificar el nivel de apego a estos medicamentos es un aspecto que vale la pena estudiar, junto con el diseño de estrategias que promuevan el cumplimiento terapéutico, puesto que permitiría optimizar el tratamiento médico en estas condiciones.

REFERENCIAS

1. Izazola C, Majluf A, Mandoki J, Molina J. Educación y evaluación del conocimiento del paciente en tratamiento con anticoagulantes orales. Rev Med Hosp Gen Mex 2014; 77 (1): 24-32.
2. Jaramillo RG, Jiménez JD, Pinilla AE. Uso de anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. Rev Fac Med 2016; 64: 295-308.
3. Galván Y, Carrillo R. Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. Rev Mex Anest 2014; 37: S407-S413.
4. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Godhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous tromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. Thromb Haemost 2015; 103: 736-48. doi: 10.1160/TH09-09-0667.
5. Garcia LF. Análisis de la anticoagulación perioperatoria incluyendo a los nuevos anticoagulantes orales. Med Int Mex 2016; 32 (4): 426-435.
6. Laverde LP, Gómez SE, Montenegro AC, Lineros A, Wills B, Buitrago AF. Experiencia de una clínica de anticoagulación. Rev Colomb Cardiol 2015; 22: 224-230. doi: 10.1016/j.rccar.2015.04.008.
7. Machado-Alba JE, García-Betancur S, Villegas-Cardona F, Medina-Morales DA. Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia. Rev Colomb Cardiol 2016; 23: 277-285. DOI: 10.1016/j.rccar.2015.08.005.
8. Valdés Y, Pantaleón O, Quiñones M. Adherencia al tratamiento anticoagulante oral por enfermedad tromboembólica venosa en adultos mayores. Rev Cubana Angiol Cir Vasc 2017; 18 (1): 19-34.
9. Buitargo F. Adherencia terapéutica. ¡Qué difícil es cumplir! Aten Primaria. 2011; 43 (7): 343-4. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.05.002
10. Ortiz G, Ariza F, Trujillo A, Bejarano A, et al. Manejo del sangrado y la coagulación en la práctica clínica. Evaluación de la evidencia y recomendaciones mediante estrategia GRADE. Primera reunión de expertos. Acta Colomb Cuid Intensivo 2016; 16 (3): 172-194. DOI: 10.1016/j.acci.2016.04.001.
11. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365: 2002-12. DOI: 10.1056/NEJMsa1103053.
12. Schulman S, Beyth R, Kearon C, Levine M. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines AND (8th edition) AND Chest 2008; 133: 257-298. doi: 10.1378/chest.08-0674.
13. Iania EM, Vázquez E, García F, Fajardo A, Caravaca P, Adamuz C. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. Cardiocore 2013; 48 (4): 158-61. DOI: 10.1016/j.carcor.2012.10.004.
14. Selby R, Borah B, McDonald H, Henk H, Crowther M, Wells P. Impact of thromboprophylaxis guidelines on clinical outcomes following total hip and total knee replacement. Thrombosis Research 2012; 130 (2): 166-172. doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.013.
15. Bautista M, Llinás A, Bonilla G, Mieth K, Diaz M, Rodriguez F. Thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: improving compliance with clinical practice guidelines. Thromb Res 2016; 137: 113-118. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.020.
16. Peidro-Garcés L, Otero-Fernandez R, Lozano-Lizarraga L. Adherence to and satisfaction with oral outpatient thromboembolism prophylaxis compared to parenteral: SALTO study. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2013; 57: 53-60. doi: 10.1016/j.recot.2012.10.009.
17. Moreto A, Sierra C, Iruin G, Martin X, Garcia JC. Disorders of primary hemostasis: purpurae and plaquetary alterations. Medicine 2016; 12 (22): 1267-1274.
18. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, GuardiolaVilarroig S, Adam Ruiz D, et al. Prevalence of oral anticoagulation and quality of its management in primary healthcare: A study by the Health Sentinel Network of the Region of Valencia (Spain). Aten Primaria 2017. pii: S0212-6567 (16) 30314-6. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.015.
19. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A. Calidad de la anticoagulación con los antagonistas de la vitamin K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Rev Esp Cardiol 2015; 68 (9): 761-768. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.11.022.
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
21. Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, et al., on behalf of the Fukuoka Stroke Registry Investigators. Intensity of

anticoagulation and clinical outcomes in acute cardi- oembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. Stroke 2013; 44: 3239-3242. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002523.

22. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K, et al. Adequate adherence to direct oral anticoagulant is associated with reduced ischemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019; 28 (6): 1773-1780. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019.
23. Fernández J, Brugada J. Farmacología del dabigatrán y su manejo clínico. Rev Esp Cardiol Supl 2012; 12B: 18-24. DOI: 10.1016/S1131-3587(12)70047-X
24. Gomez A, Terleira AI, Suarez ML, Vargas E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2014; 134: 774-82. oi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020.
25. Pautas E, Monti A, Breining A. Farmacología clínica comparada de los anticoagulantes orales: antivitamina K y anticoagulantes orales directos. EMC- Tratado de Medicina 2016; 20 (3): 1-5. https://doi.org/10.1016/S1636-5410(16)79460-8.
26. Oprea AD, Noto CJ, Halaszynski TM. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy. J Clin Anesth 2016; 34: 586-599. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.016.
27. Arcelus JI, Cairols M, Granero X, Jiménez D, Monreal M, Vicente V. Nuevos anticoagulantes orales: una visión multidisciplinaria. Med Clin (Barc) 2009; 133 (13): 508-12. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.03.027
28. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. Int J Cardiol 2013; 167 (4): 1237-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.148.
29. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. Clin Ther 2012; 34: 894-901. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.148.
30. Djulbegovic M, Lee AI. An update on the "novel" and direct oral anticoagulants, and long-term anticoagulant therapy. Clin Chest Med 2018; 39 (3): 583-593. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.010.
31. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart AssociationTask Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (21): e1-76. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041.
32. Vaanholt MCW, Weernink MGM, von Birgelen C, Groothuis-Oudshoorn CGM, IJzerman MJ, van Til JA. Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adheringto their drug regimen. Patient Educ Couns 2018; 101 (11): 1982-1989. doi: 10.1016/j.pec.2018.06.019.
33. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. CTRS in Cardiology 2016; 18 (2016): 1-4. https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.03.003
34. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson BI. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. Dovepress 2009; 3: 173-7. doi: 10.2147/ppa.s3682
35. Sanfélix-Gimeno G, Rodriguez-Bernal CL, Hurtado I, Baixauli-Perez C, Librero J, Peiró S. Adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—a population-based retrospective cohort study linking health information systems in the Valencia region, Spain: a study protocol. BMJ Open 2015; 5: e007613. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007613.
36. Diaz ML. La adherencia terapéutica en el tratamiento y la rehabilitación: implicaciones para el profesional de la conducta y la salud. Griot 2014; 7 (1): 73-84.
37. Arcelus JI, Felecissimo P, for the DEIMOS Investigators. Venous thromboem- boprophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopedic surgery: results of an international, longitudinal, observational DEIMOS registry. Thromb Res 2013; 131: e240-e246. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.014.
38. Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. Br J Haematol 2016; 174 (1): 30-42. doi: 10.1111/bjh.14134.
39. Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. J Clin Nurs 2013; 22 (1-2): 89-96. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04079.x.
40. Di Minno A, Spadarella G, Tufano A, Prisco D, Di Minno G. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). Thromb Res 2014; 133 (5): 699-704. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.016.
41. Al-Omair S, Ahmed N, Yazid N, Abdulwahab N, Bayoumy NMK. Compliance with and awareness about long-term oral anticoagulant therapy among Saudi patients in a University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. J Appl Hematol 2016; 7: 10-6. **DOI:** 10.4103/1658-5127.181107
42. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. Ann Pharmacother 2005; 39 (4): 632-6.
43. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non valvular atrial fibrillation. J Cardiol 2017; 70 (3): 238-243. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.11.009.
44. Precioso-Costa FJ, Larré-Muñoz MJ, Navarro-Ros FM, Silvero YA, Garrido-Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Level of control and treatment adherence of anticoagulation with acenocoumarol in primary care. Semergen 2016; 42 (6): 363-9. doi: 10.1016/j.semerg.2015.08.004.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3810

45. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, andapixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2016; 22 (11): 1319-1329. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.

46. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J, Vadher B, Brown A, Roberts LN, et al. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists-insights from the switching study. Thromb Res 2018; 162: 62-68. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.021.

47. Barrios V, Escobar C, Barón G, Gómez JJ, Recalde E, et al. Quality of life, adherence and satisfaction of patients with auricular fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. Rev Clín Esp 2019; 219 (6): 285-292. doi: 10.1016/j.rce.2018.12.006.

48. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrcich W, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. Thromb Res 2015; 136 (4): 727-31. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.007.

49. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. Ann Pharmacother 1998; 32: 749-54. doi: 10.1345/aph.17423.

50. Yim-Lam W, Fresco P. Medication adherence measures: An overview. Biomed Res Int 2015; 2015: 217047. doi: 10.1155/2015/217047.

51. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? J Thromb Haemost 2013; 11 (2): 390-4. https://doi.org/10.1111/jth.12086

52. Hohmann C, Eickhoff C, Kaemmerer W, Schulz M. Compliance with antithrombotic guidelines in surgery patients in German hospitals: A multicenter study involving pharmacy interns. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2012; 18 (3): 299-304. doi: 10.1177/1076029611412368.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 366-377.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo

Myelodysplastic syndromes: an update for the non-hematologist.

Mario Andrés Hernández-Sómerson,[1] Gustavo Huertas-Rodríguez,[3] Luis David Medina-Lee,[4] Jaime Ortiz-Arroyo,[2] Johanna Pabón-Barrera,[2] Jaime Andrés Escobar-Sáenz[2]

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las células madre hematopoyéticas con riesgo de leucemia mieloide aguda. Su manifestación clínica es altamente variable y deben sospecharse ante citopenias persistentes sin causa clara. La pieza angular del diagnóstico es la biopsia de médula ósea, en la que cambios displásicos en una o más líneas celulares, la existencia de sideroblastos en anillo, el número de blastos y el estudio citogenético permiten clasificar esta enfermedad en seis subtipos diferentes. En la actualidad se dispone de escalas para la estimación del pronóstico que permiten la elección adecuada del tratamiento basado en la supervivencia y el riesgo de llegar a padecer leucemia mieloide aguda. Este trabajo actualiza la bibliografía disponible con respecto al diagnóstico, la clasificación, las escalas de pronóstico y el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos con el objetivo de proporcionar al médico no hematólogo herramientas que permitan detectarlos tempranamente y remitir al médico hematólogo para un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Síndrome mielodisplásico; médula ósea; neoplasias hematopoyéticas; leucemia mieloide aguda.

Abstract

Myelodysplastic syndromes comprise a heterogeneous group of neoplasms that affect hematopoietic stem cells, which are related to an increased risk of developing acute myeloid leukemia. Its clinical presentation is highly variable and should be suspected in the presence of persistent cytopenias without clear cause. The cornerstone of the diagnosis is bone marrow biopsy, where dysplastic changes in one or more cell lines, the presence of ringed sideroblasts, the number of blasts and the cytogenetic study make it possible to classify this disease in six different subtypes. Currently, several scores are available to estimate the prognosis leading to an appropriate choice of treatment based on survival and the risk of developing acute myeloid leukemia. This work updates the available literature regarding diagnosis, classification, prognosis systems and treatment of the myelodysplastic syndromes with the objective of providing the non-hematologist with tools that allow early detection and directing the hematologist to a timely treatment.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndrome; Bone marrow; Hematopoietic neoplasms; Acute myeloid leukemia.

[1] Instructor asistente de pregrado y posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Internista.
[2] Médico hospitalario.
Servicio de clínicas médicas, Hospital Universitario Mayor – MEDERI, Bogotá, Colombia.
[3] Internista. Subred Integrada de Servicios de Salud Norte, Bogotá, Colombia.
[4] Residente de tercer año en medicina interna, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: 6 de febrero 2020
Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Mario Andrés Hernández Sómerson
somerson18@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hernández-Sómerson MA, Huertas-Rodríguez G, Medina-Lee LD, Ortiz-Arroyo J, Pabón-Barrera J, Escobar Sáenz JA. Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo. Med Int Mex 2022; 38 (2): 366-377.

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las células madre hematopoyéticas, caracterizados por citopenias progresivas, displasia en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y riesgo de leucemia mieloide aguda.[1,2] Su incidencia en la población general es de alrededor de 4.9 por cada 100,000 personas-año. La prevalencia aumenta con la edad, es poco frecuente en niños y adultos menores de 40 años y puede alcanzar incidencia hasta de 60 por cada 100,000 personas-año entre mayores de 80 años;[3] es más frecuente en hombres que en mujeres (4.4 *versus* 2.5 persona-año) y en individuos de raza blanca con respecto a la raza negra (3.3 *vs* 2.4, respectivamente).[4] Varios factores de riesgo se han asociado con mielodisplasias, entre ellos: la edad avanzada, la radiación ionizante, la quimioterapia por una neoplasia previa y la exposición ocupacional al benceno.[5,6]

Su aparición se ha asociado con diferentes mutaciones en genes relacionados con la regulación del ciclo celular (modificación de histonas, empalme de ARN, transcripción de ADN o metilación o supresión tumoral), además de anormalidades cromosómicas, principalmente deleciones en cromosoma 5 y 7;[7] alrededor de un 50% de los pacientes con síndrome mielodisplásico tienen alguna de éstas.[8,9] El benceno y sus derivados son factor de riesgo de gran impacto, reconocido como un factor ocupacional, reportado principalmente en área agrícola e industrial.[10] Un metanálisis examinó la asociación entre el cigarrillo y alcohol y la aparición de síndrome mielodisplásico; encontrando un riesgo aumentado de 1.45 veces en fumadores y 1.31 veces en consumidores de alcohol.[11]

Los síndromes mielodisplásicos tienen manifestación clínica sumamente variable e inespecífica; según el subtipo de la enfermedad y la severidad de las citopenias, pueden ir desde casos indolentes hasta manifestaciones que ponen en riesgo la vida.[12] El diagnóstico requiere el análisis integral del paciente, que tenga en cuenta la historia clínica, el estudio histopatológico y citogenético, que sirven como herramientas diagnósticas y de pronóstico y son capaces de estimar la supervivencia global y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda, por lo que son determinantes en la elección del tipo de tratamiento.[13]

Este trabajo actualiza el diagnóstico, la clasificación, las escalas de pronóstico y el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos con el objetivo de proporcionar al médico no hematólogo herramientas que permitan detectarlos tempranamente y direccionar al médico hematólogo para un tratamiento oportuno.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Debido a la alta variabilidad clínica y lo inespecífico de los síntomas y signos de esta enfermedad, se requiere un alto nivel de suspicacia para el diagnóstico oportuno. La sospecha inicial debe darse sobre todo en pacientes adultos mayores, con antecedente personal de cáncer tratado con quimioterapia, radioterapia o ambas. Sin embargo, es frecuente que el cribado diagnóstico se inicie con manifestaciones clínicas sugerentes de citopenias persistentes**.** Algunos pacientes asintomáticos serán diagnosticados durante la evaluación de otras enfermedades cuando el hemograma o el estudio de médula ósea revele hallazgos característicos de mielodisplasia.[14,15] El hallazgo más común en sangre periférica es la anemia, que habitualmente es macrocítica y en raros casos es microcítica; esta anemia puede estar acompañada de trombocitopenia y neutropenia. La pancitopenia puede verse hasta en el 50% de los casos. La neutropenia y la trombocitopenia aisladas se reportan en el 5% de los pacientes.[16] Por otra parte, un reque-

rimiento significativo de transfusiones puede ser sugerente de síndrome mielodisplásico; el 68% de los pacientes con enfermedad de alto riesgo tendrán dependencia a transfusión de glóbulos rojos y hasta el 33% dependerán de transfusión plaquetaria, estos porcentajes son significativamente menores en pacientes en bajo riesgo.[12]

Por último, la neutrofilia, monocitosis o trombocitosis debería plantear la posibilidad de una neoplasia mielodisplásica-mieloproliferativa, así como de infección o proceso infamatorio concomitante. Una excepción a esto la constituye el síndrome mielodisplásico asociado con deleción del brazo largo del cromosoma 5 (deleción 5q) donde es posible encontrar conteo plaquetario normal o aumentado.[12,17]

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Una vez que se establece la sospecha diagnóstica, deben descartarse otras enfermedades que pueden asociarse con citopenias y con cambios displásicos, deben tenerse en cuenta el déficit de vitamina B_{12}, déficit de folatos, procesos infecciosos y las neoplasias, principalmente. Luego de ello es mandatoria la realización de aspirado y biopsia de médula ósea, estudio que constituye una de las piezas angulares del diagnóstico.

En la biopsia de médula ósea puede evidenciarse con mayor frecuencia hipercelularidad, debido a hiperplasia de las líneas eritroides, granulocíticas o ambas, en menor medida (40-30%) la celularidad puede ser normal, mientras que hasta en un 10% pueden ser hipocelulares. En estos pacientes idealmente deben utilizarse otros métodos diagnósticos. como la inmunohistoquímica y los estudios citogenéticos, para diferenciarlo de otras alteraciones mieloides hipoplásicas.[18]

La biopsia de médula ósea puede cursar con alteraciones estromales frecuentes, dadas por alteración en la distribución y el tamaño del adipocito, aumento en el número de vasos sanguíneos, histiocitos y fibrosis. La localización anormal de precursores inmaduros, como la existencia de agregados de mieloblastos y promieloblastos encontrados lejos del hueso trabecular, lleva consigo un pronóstico adverso, es poco frecuente en síndromes mielodisplásicos de bajo grado.[1,2]

Por medio de la inmunohistoquímica, puede evidenciarse la expresión de CD34, un marcador de precursores celulares tempranos, que es positivo en síndromes mielodisplásicos con aumento de blastos, ayudando al diagnóstico, pero, además, se correlaciona con incremento en el riesgo de transformación leucémica. En raros casos, los blastos no exhiben CD34, pudiéndose utilizar el marcador CD117, que está presente en precursores eritroides tempranos (pronormoblastos), algunos promielocitos y mastocitos.[17]

Las características morfológicas de diseritropoyesis incluyen: vacuolización del citoplasma, multinucleación, lobulaciones nucleares irregulares y cariorrexis incrementada. Los sideroblastos en anillo (cinco o más gránulos de hierro que rodean al menos un tercio del núcleo) pueden estar presentes en condiciones no neoplásicas, como el alcoholismo, la anemia sideroblástica hereditaria y por efecto adverso a medicamentos. La asincronía núcleo-citoplasma es poco específica y su interpretación debe ser cuidadosa. La hiperplasia eritroide marcada (50% o más) puede ser vista hasta en el 15% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. La hipoplasia o aplasia eritroide ocurre en un 5% de los síndromes mielodisplásicos, algunos de estos pacientes pueden responder a ciclosporina.[17,19,20]

Los cambios sugerentes de disgranulopoyesis incluyen: hipogranularidad citoplasmática e hiposegmentación nuclear (también llamado anomalía Pelgeroid) y granulaciones tipo Chédiak-Higashi. La existencia de blastos en

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

sangre periférica y médula ósea es clave para la clasificación de los síndromes mielodisplásicos, un punto de corte en 20% separa este diagnóstico de la leucemia mieloide aguda. Asimismo, la proporción de blastos circulantes define la clasificación de mielodisplasias, por ello, se recomienda su conteo manual en muestras adecuadamente tomadas, por lo menos en 500 células de sangre periférica.[20]

La dismegacariopoyesis debe evaluarse al menos en 30 megacariocitos y se caracteriza por micromegacariocitos con núcleo hipolobulado o lóbulos nucleares anormalmente separados que simulan osteoclastos. En el síndrome mielodisplásico asociado con deleción 5q, los megacariocitos son de tamaño normal, pero los núcleos son frecuentemente hipolobulados.[17,20]

En el **Cuadro 1** se exponen los criterios diagnósticos recomendados en la *International Working Conference*, que son los que en la actualidad se utilizan.[1]

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

El análisis citogenético de la médula ósea se realiza mediante cariotipo convencional en al menos 20 células en metafase y es parte importante del diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos debido a que alrededor del 50% de los casos tendrán anormalidades cromosómicas.[21] Además, permite estimar el pronóstico y en algunos pacientes guiar la elección de la terapia. Los síndromes mielodisplásicos muestran perfiles genéticos característicos con preponderancia de anormalidades no balanceadas y mayor frecuencia de pérdidas del material genético, como deleciones o monosomías. Las ganancias del material genético como trisomías totales o parciales se observan con menos frecuencia.[22,23] La clasificación citogenética de los síndromes mielodisplásicos establece cinco grupos descritos como citogenética muy buena con supervivencia promedio de 60.8 meses, pasando por un nivel bueno, intermedio y malo, hasta citogenética muy mala con supervivencia promedio estimada en 5.7 meses.[24]

Hace poco se describieron varias mutaciones genéticas presentes en la mayor parte de los síndromes mielodisplásicos, aun con estudio citogenético normal.[3] Algunas de ellas se relacionan con características clínicas adversas, como cariotipo complejo (*TP53*), exceso de blastos en la médula ósea (*RUNX1, NRAS* y *TP53*) y trombocitopenia severa (*NRAS TP53*);[25] mientras otras como las mutaciones del *SF3B1* se asocian con desenlaces muy favorables y supervivencia prolongada.[26] Se requiere evidencia más contundente para la aplicación de estos hallazgos en el escenario clínico.

Hibridación *in situ* con inmunofluorescencia e inmunotipificación por citometría de flujo

Aunque no se considera parte del proceso diagnóstico, la hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) es una herramienta adjunta al análisis citogenético clásico, puede realizarse en muestras de médula ósea o sangre periférica. Entre las ventajas de su uso están: la rapidez en los resultados, alta sensibilidad y especificidad, obtención de datos de células con bajo índice mitótico y puede utilizarse para evaluar la eficacia de regímenes terapéuticos al detectar enfermedad residual y recaída temprana. Su principal desventaja es la incapacidad para determinar más de unas pocas anormalidades cromosómicas en cada clon. Las sondas de FISH disponibles comercialmente pueden detectar pérdida del cromosoma Y, del(5q), pérdida del cromosoma 7/del(7q), ganancia del cromosoma 8, del(20q), entre otros.[4,5,17,21]

Si bien la citometría de flujo no puede sustituir la evaluación morfológica y citogenética de la médula ósea, es útil en el diagnóstico de dis-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos mínimos en síndrome mielodisplásico[1]

A. Criterios prerrequisito
Citopenia constante en uno o más de los siguientes linajes celulares:
Eritroide (hemoglobina < 11 g/dL^{-1}); neutrofílico (absolutos < 1500 µL^{-1}) o megacariocítico (plaquetas < 100,000 µL^{1})
Exclusión de todos los demás trastornos hematopoyéticos o no hematopoyéticos como motivo principal de citopenia-displasia[2]

B. Criterios (decisivos) relacionados con síndromes mielodisplásicos
Displasia en al menos el 10% de todas las células en uno de los siguientes linajes en el frotis de médula ósea: eritroide; neutrofílico o megacariocíticos o > 15% de sideroblastos en anillo (tinción de hierro)
5-19% de blastos en frotis de médula ósea
Anomalía cromosómica típica (por cariotipo convencional o FISH)[3]

C. Cocriterios[4] (para pacientes que cumplen con 'a' pero no con 'b', y que por lo demás muestran características clínicas típicas)
Fenotipo anormal de células de la médula ósea claramente indicativo de una población monoclonal de células eritroides, mieloides o ambas, determinada por citometría de flujo
Signos moleculares claros de una población de células monoclonales en el ensayo HUMARA, el perfil del chip genético o el análisis de mutación puntual (por ejemplo, mutaciones RAS)
Reducción marcada y persistente de formación de colonias de médula ósea, células progenitoras circulantes o ambas.

[1] El diagnóstico de síndrome mielodisplásico puede establecerse cuando se cumplen los criterios de requisitos previos y al menos un criterio decisivo. Si no se cumple un criterio decisivo, pero es probable que el paciente sufra una enfermedad mieloide clonal, deben aplicarse criterios adicionales y puede ayudar a llegar a la conclusión de que el paciente tiene síndrome mielodisplásico o una afección llamada altamente sospechosa de síndrome mielodisplásico.
[2] A medida que se diagnostican más pacientes con dos neoplasias de médula ósea coexistentes, es importante señalar que, en algunos casos, puede diagnosticarse síndrome mielodisplásico incluso si se detectó otra enfermedad coexistente que podría causar citopenia.
[3] Las anomalías típicas de los cromosomas son las que se encuentran recurrentemente en síndromes mielodisplásicos (+8, -7, 5q-, 20q-, entre otros). Si el cariotipo anormal es el único criterio decisivo, la condición debe considerarse altamente sospechosa de síndrome mielodisplásico.
[4] Los cocriterios no se consideran estándar en el trabajo hematológico de rutina en todos los centros. Si no está disponible, deben vigilarse los casos cuestionables y realizarse pruebas repetidas para establecer el síndrome mielodisplásico de diagnóstico en el seguimiento.

Adaptado de la referencia 1.

plasias mínimas.[21] La inmunotipificación por citometría de flujo es una técnica altamente sensible y reproducible para evaluar cuantitativa y cualitativamente las anormalidades de las células hematopoyéticas, con buena correlación entre sus hallazgos y las alteraciones morfológicas y citogenéticas, demostrando utilidad en soportar o descartar síndromes mielodisplásicos en casos difíciles, como los de pacientes con citopenia persistente, crónica y sin displasias morfológicas o aberraciones citogenéticas significativas.[17,21]

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

La primera clasificación de los síndromes mielodisplásicos fue publicada en 1976[27] por el grupo cooperativo francés-americano-británico y modificada en 1982.[28] Esta clasificación resultó clínicamente inconsistente, en especial respecto al límite del número de blastos en médula ósea, además de la heterogeneidad de las entidades establecidas no solo en términos de pronóstico, sino también en sus características morfológicas.[29]

En el año 2000 se publicó la clasificación de síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud,[30] la cual fue revisada y modificada en 2008[31] y 2016.[32] Su principal objetivo es usar la información disponible desde el punto de vista clínico, morfológico, citogenético y de técnicas moleculares para describir entidades específicas con significación clínica y de pro-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

nóstico. En la actualidad, esta clasificación es la difundida más ampliamente y establece seis subtipos de síndromes mielodisplásicos:

Síndromes mielodisplásicos con displasia unilinaje

Incluye la anemia resistente, la neutropenia resistente y la trombocitopenia resistentes. Para su diagnóstico se exige más del 10% de displasias en algún linaje celular en médula ósea, con máximo 15% de sideroblastos en anillo. En sangre periférica no debe haber blastos o ser menores del 1%.

Síndromes mielodisplásicos con displasia multilinaje

Debe comprobarse la existencia de displasias en el 10% de células en dos o más linajes y menos del 5% de blastos en médula ósea.

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo

Tiene más del 15% de sideroblastos en anillo en médula ósea, blastos menores al 1% en sangre periférica y menos del 5% en médula ósea. A su vez, puede subclasificarse en uni o multilinaje.

Síndromes mielodisplásicos con exceso de blastos

Casos con citopenia y displasia uni o multilinaje, blastos en médula ósea entre el 5 y el 9% y sangre periférica entre el 2 y el 4% (tipo 1) o el 10 y el 19% de blastos en médula y en sangre periférica entre 5 y el 19%, con bastones de Auer (tipo 2).

Síndromes mielodisplásicos asociados con deleción 5q aislada

Exige la deleción del 5q como única anormalidad citogenética o con una anormalidad adicional y menos del 5% de blastos en médula ósea.

Síndromes mielodisplásicos no clasificables

A su vez, puede clasificarse en tres subtipos: con 1% de blastos en sangre periférica, con displasia unilinaje y pancitopenia y definido por anormalidades citogenéticas.

Se consideró este cambio en la terminología, eliminando lo que se conocía como anemia resistente o citopenia resistente, debido a que los linajes que manifiestan una displasia morfológica significativa a menudo no se correlacionan con la citopenia específica en casos individuales de síndrome mielodisplásico.[32]

En la **Figura 1** se expone un enfoque general para los pacientes con sospecha de síndrome mielodisplásico.

ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO Y TERAPIA ADAPTADA AL RIESGO

El pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico es muy heterogéneo, de ahí la necesidad de desarrollar sistemas que permitan estratificar el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda y la supervivencia, para así seleccionar adecuadamente el tratamiento.

El Sistema de Escala Pronóstico Internacional (IPSS), publicado en 1997,[33] es altamente reproducible y muy práctico de usar. Sin embargo, tiene varias limitaciones visibles a lo largo de

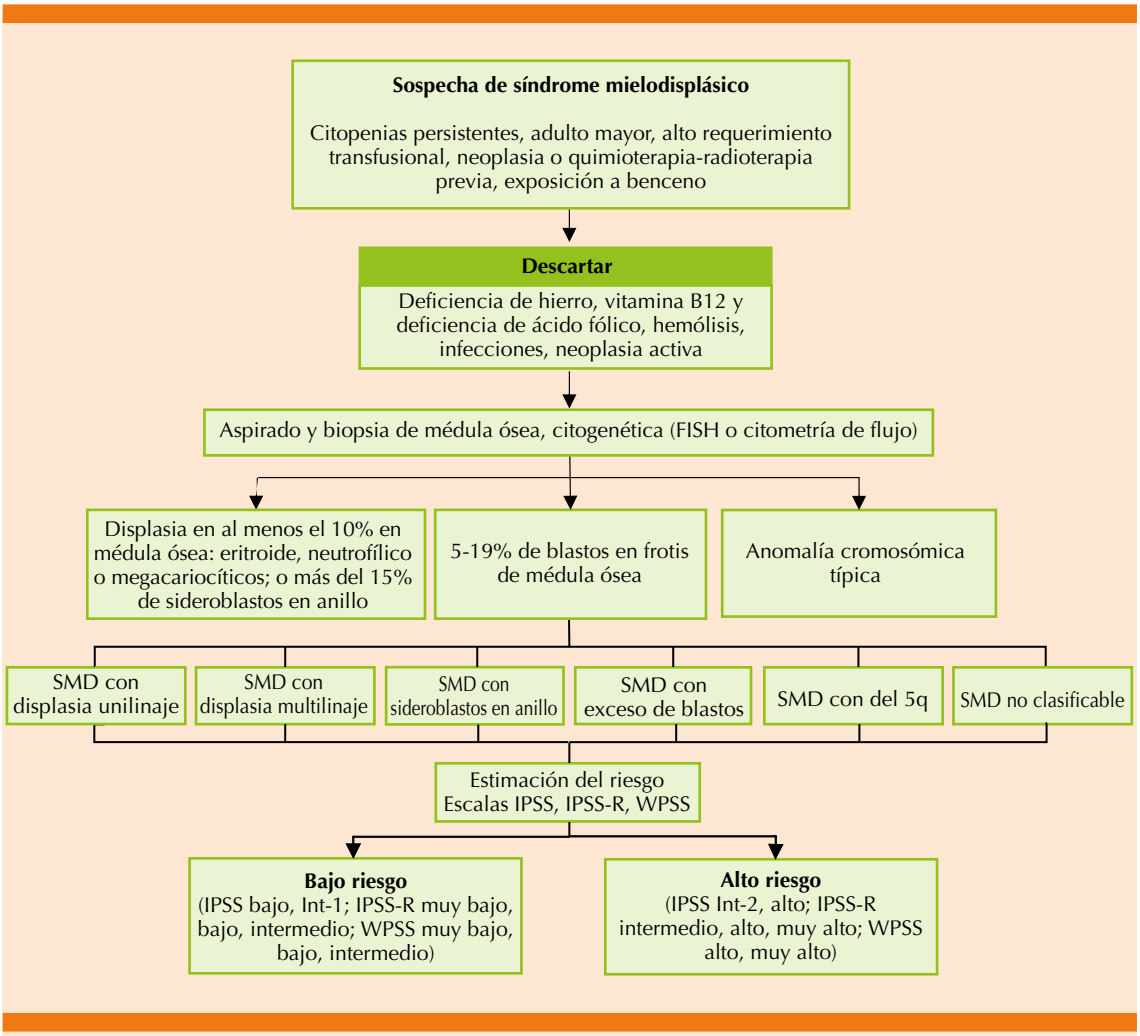

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de síndrome mielodisplásico (SMD). MO: médula ósea.

los años; una de las más importantes es que no es un buen predictor de pronóstico en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y que atribuye relativamente poco peso a las anormalidades citogenéticas (**Cuadro 2**).[34,35] El sistema de escala pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS, por sus siglas en inglés) es un sistema dinámico y puede usarse en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. Esta escala incorpora el requerimiento transfusional y el número de citopenias, además, incluye la estratificación de riesgo citogenético del Sistema de Escala Pronóstico Internacional.[36]

En 2012 se publicó el sistema de Escala de Pronóstico Internacional Revisada (R-IPSS),[37] para su elaboración se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario. Las variables que demostraron mayor significación estadística y correlación con pro-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

nóstico en términos de progresión a leucemia mieloide aguda se incluyeron en el modelo. La combinación ponderada de estas variables establece cinco categorías de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto, que se correlacionan con progresión a leucemia mieloide aguda y se espera repercutan en la decisión clínica de inicio o no de terapia. **Cuadro 2**

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por el médico hematólogo y se basa en el riesgo de mortalidad, progresión a leucemia mieloide aguda, la edad, las comorbilidades y la preferencia del paciente. Así pues, en pacientes en bajo riesgo (IPSS bajo, intermedio 1; R-IPSS muy bajo, bajo o intermedio; WPSS muy bajo, bajo o intermedio) con citopenias clínicamente significativas o aumento en el número de blastos en médula ósea, la primera línea de manejo son los agentes estimulantes de la eritropoyesis en combinación o no con factores de estimulantes de colonias granulocíticas.[6] La dosis y duración de estos agentes son fundamentales para determinar la eficacia. En caso de no responder, las opciones disponibles incluyen lenalidomida (deleción 5q), agentes hipometilantes y agentes experimentales en desarrollo. La elección para el tratamiento de segunda línea debe tener en

Cuadro 2. Sistema de Escala Pronóstico Internacional (IPSS) Escala de Pronóstico Internacional Revisada (R-IPSS)

Sistema de Escala Pronóstico Internacional		Escala de Pronóstico Internacional Revisada	
Blastos	**Puntos**	**Blastos**	**Puntos**
< 5%	0	< 2%	0
5-10%	0.5	2-5%	0.5
15-20%	1.5	5-10%	1.5
21-30%	2	> 10%	2
Citogenética		**Citogenética**	
Buena	0	Muy buena	0
Intermedia	0.5	Buena	0.5
Mala	2	Intermedia	2
Citopenia		Mala	3
0-1	0	Muy mala	4
2-3	0.5	Hg 8-10	1
Riesgo	**Puntaje**	< 8	1.5
Bajo	0	Neutrófilos < 800	0.5
Intermedio 1	0.5-1	**Plaquetas**	
Intermedio 2	1.5-2	50,000-100,000	0.5
Alto	> 2	< 50,000	1
		Riesgo	**Puntaje**
		Muy bajo	< 1.5
		Bajo	1.5-3
		Intermedio	3-4.5
		Alto	4.5-6
		Muy alto	> 6

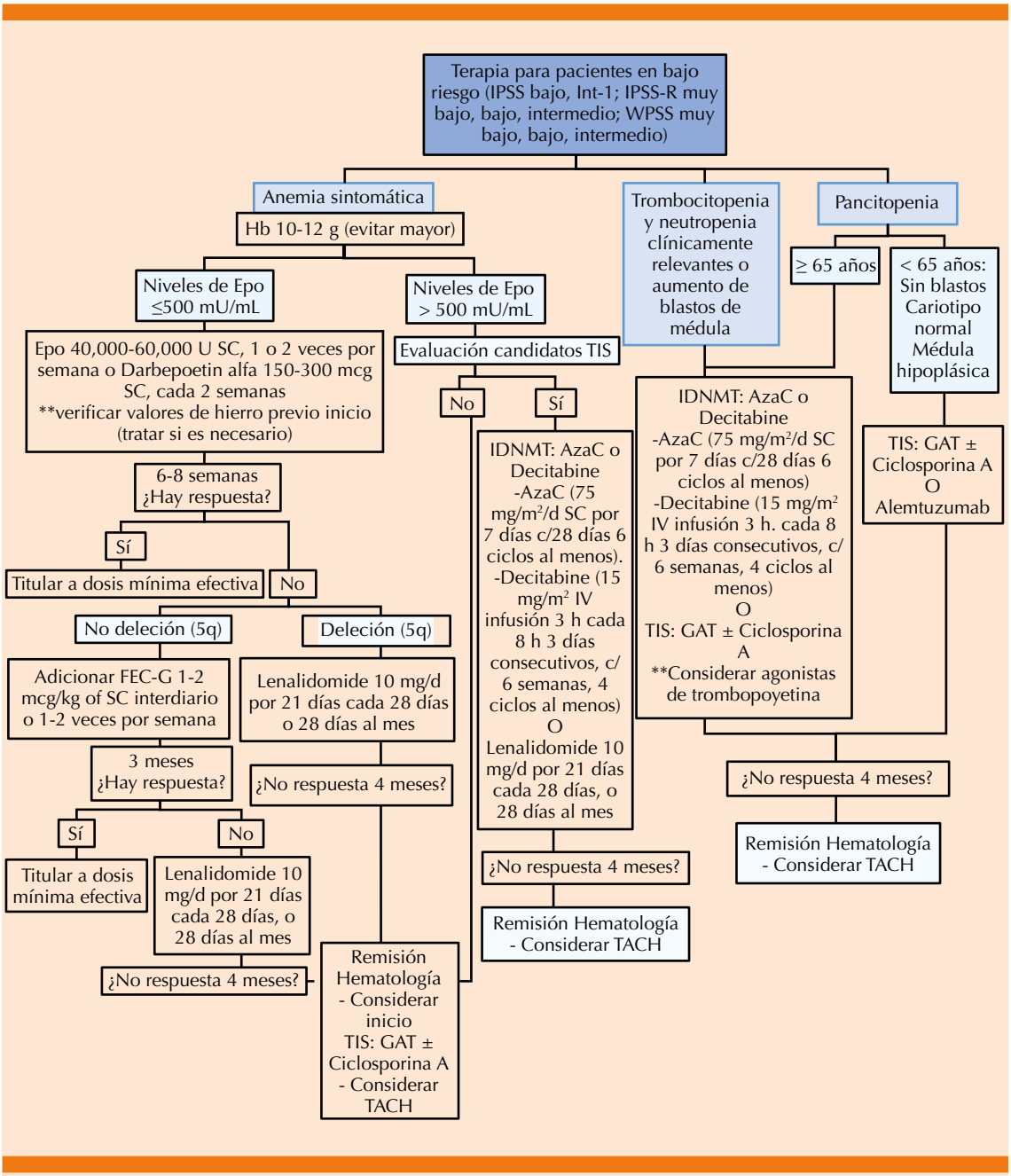

Figura 2. Algoritmo de tratamiento del síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.
FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos; GAT: globulina antitimocítica; TIS: terapia inmunosupresora; AzaC: azacitidina; IDNMT: inhibidor de la ADN metiltransferasa; TACH: trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

cuenta las características biológicas, citogenéticas y de identificación molecular de los pacientes individuales, así como la fragilidad y las comorbilidades. La disponibilidad de diversas opciones de tratamiento ha mejorado significativamente la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes.[38]

Para los pacientes en alto riesgo (IPSS intermedio 2 o alto; R-IPSS intermedio, alto o muy alto; WPSS alto o muy alto), las opciones de manejo incluyen terapia intensiva con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o quimioterapia si se requiere reducción del número de blastos y en pacientes no aptos a estos tratamientos, los azanucleósidos, como decitabina, deben considerarse.[3,26] La decisión de realizar trasplante de células hematopoyéticas depende de sopesar el beneficio potencial *versus* riesgo (mortalidad relacionada con el trasplante y calidad de vida). Esta decisión debe ser siempre tomada de manera individual, en función del riesgo de enfermedad del paciente, sus objetivos de tratamiento, las comorbilidades de cada uno y el estado funcional del mismo.[39]

En las **Figuras 2 y 3** se muestra un algoritmo de tratamiento para pacientes con síndromes

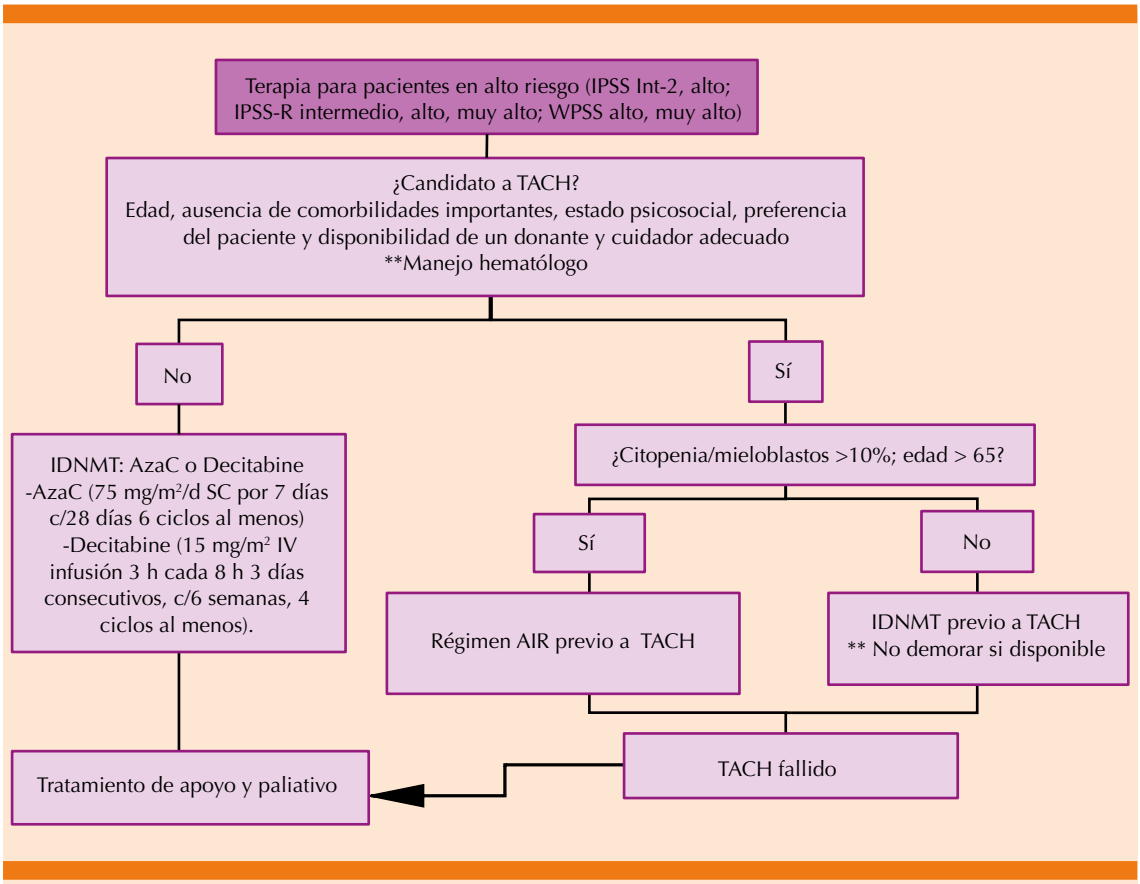

Figura 3. Algoritmo de tratamiento del síndrome mielodisplásico de alto riesgo.
FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos; GAT: globulina antitimocítica; TIS: terapia inmunosupresora; AzaC: azacitidina; IDNMT: inhibidor de la ADN metiltransferasa; TACH: trasplante alogénico de células hematopoyéticas; AIR: régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

mielodisplásicos categorizados como alto y bajo riesgo.

CONCLUSIONES

El conocimiento de los síndromes mielodisplásicos se encuentra en constante evolución; debido a la poca especificidad de su manifestación, el médico requiere un alto índice de sospecha para iniciar el despistaje diagnóstico. Con el advenimiento de la caracterización citogenética, se han logrado validar escalas de estimación del pronóstico que han redundado en la elección más acertada de tratamientos centrados en el paciente y su riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda y de mortalidad.

Hace poco se identificaron varias mutaciones genéticas entre personas con síndromes mielodisplásicos que explican, en parte, la heterogeneidad en el curso de la enfermedad y se espera que influyan en el pronóstico y la terapia de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leukemia Research 2007; 31 (6): 727-736. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.11.009.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009; 361 (19): 1872-1885. DOI: 10.1056/NEJMra0902908.
3. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15 (1): 60-87. doi: 10.6004/jnccn.2017.0007.
4. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2008; 45 (1): 8-13. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
5. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. Am J Med 2012; 25 (7 Suppl): S2-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
6. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2010; 24 (2): 287-94. doi: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.
7. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol 2018; 101 (3): 260-271. doi: 10.1111/ejh.13092.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122: 3616-27. https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886.
9. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet 2014; , 383 (9936): 2239-2252. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.
10. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. Br J Haematol 2001; 112: 927-35. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
11. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). Leuk Res 2010; 34 (1): 1-5. doi: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
12. Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis and prognosis of myelodysplastica syndromes. Am J Med 2012; 125 (7suppl): s6-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.015.
13. Garcia-Manero G. Myelodisplastic syndromes: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2015; 90 (9): 832-841. doi: 10.1002/ajh.24102.
14. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. Am J Hematol 2015; 91 (1): 76-89. doi: 10.1002/ajh.24253.
15. Steensma Dp, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81 (1): 104-30. doi: 10.4065/81.1.104.
16. Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23 (4): 675-91. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.008.
17. Wang SA. Diagnostic of myelodysplastic syndromes in cytopenic patients. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25 (5): 1085-110. doi: 10.1016/j.hoc.2011.09.009.
18. Zini G. Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. Ann Lab Med 2017; 37 (6): 465-74. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.465.
19. Verburgh E, Achten R, Maes B, Hagemeijer A, Boogaerts M, De Wolf-peeters C, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes J Clin Oncol 2003; 21(2): 273-82. doi: 10.1200/JCO.2003.04.182.
20. Mufti GJ, Bennett JM, Goasgen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnostic and classification of myelodysplastic syndromes: International Working Group on morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008; 93(11): 1712-7. doi: 10.3324/haematol.13405.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925

21. Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, Haferlach C, Maciejewski JP, Park S, et al. UpdAte on developments in the diagnosis and prognostic evaluation in patients with myelodysplatic sybdromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop. Leuk Res 2012; 36(3): 64-70. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.11.005.
22. Haferlach T. Molecular genetics in myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2012; 36 (12): 1459-1462. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.009.
23. Haase D. Cytogenetics features in myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 2008; 87(7): S15-S26. doi: 10.1007/s00277-008-0483-y.
24. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international databas emerge. J Clin Oncol 2012; 30 (8): 820-829. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
25. Papaemmanuil E, Gerstrung M, Malcovati, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122 (22): 3616-3627. https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886.
26. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2018; 93: 129-147. doi: 10.1002/ajh.24930.
27. Bennett JM, Catovski D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gratnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias, French- American-British (FAB) cooperative group. Br J Haematol 1976; 33 (4): 451-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
28. Bennett JM, Catovski D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gratnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51 (2): 189-99.
29. Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. Leuk Res 2012; 36 (12): 1453-8. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.008.
30. Bennett JM. World Health organization classification on the leukemias and myelodysplastic syndrome. Int J Hematol 2000; 72 (2): 131-3.
31. Vardiman J, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114 (5): 937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
32. Arber DA, Orazi A, Hassenian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision of World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391-405. https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544.
33. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, Fenaux P, Morel P, Saz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89 (6): 2079-88.
34. Cazzola M, Malcovati L. Prognostic classification and risk assessment in myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2010; 24 (2): 459-68. doi: 10.1016/j.hoc.2010.02.005.
35. Nazha A, Sekeres MA. Improving prognostic modeling in myelodysplastic syndromes. Clin Hematol Malig Rep 2016; 11 (6): 395-401. doi: 10.1007/s11899-016-0342-1.
36. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Giagounidis A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2007; 25 (23): 3503-10. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696.
37. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120 (12): 2054-2065. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
38. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016 (1): 462-469. https://dx.doi.org/10.1182%2Fasheducation-2016.1.462.
39. Komrokji R. Current state of the art: Management of higher risk myelodysplastic syndromes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16: S39-43. doi: 10.1016/j.clml.2016.02.019.

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 378-387.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169

Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19

Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19.

Livier Gómez-Limón,[1] Axel Hiram Hernández-Pineda,[2] Christian Irán Castellón-Lomelí,[1] Julio Abraham Cruz-Rodríguez[3]

Resumen

La reacción inmunológica que provoca la tormenta de citocinas en la infección por el nuevo coronavirus facilita la aparición de daño microvascular, endotelial y celular directo, lo que lleva a un estado protrombótico y eventos de tromboembolismo a diferentes aparatos y sistemas como complicación. De ahí la necesidad de proporcionar adecuada terapia profiláctica o manejo anticoagulante en tiempo y dosificación adecuados a estos pacientes, así como un estudio de la coagulación y hemostasia individualizado. En este documento se pretende resumir de manera práctica la evidencia publicada hasta el momento y otorgar una visión más amplia de los fenómenos fisiopatológicos que suceden en este estado hiperinflamatorio que mucho nos ha enseñado desde su llegada.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; coronavirus; anticoagulación.

Abstract

The immunological reaction that facilitates the cytokine storm in the infection by the new coronavirus facilitates the appearance of microvascular, endothelial and direct cellular damage, which leads to a prothrombotic state and events of thromboembolism to different apparatus and systems as a complication. Therefore, the need to provide adequate prophylactic therapy or anticoagulant management in time and adequate dosage to these patients, as well as an individualized coagulation and hemostasis study. This document is intended to summarize in a practical way the evidence published to date and provide a broader view of the pathophysiological phenomena that occur in this hyperinflammatory state that has taught us a lot since its arrival.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Coronavirus; Anticoagulation.

[1] Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad número 1, Centro Médico del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.
[2] Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.
[3] Servicio de Medicina de Rehabilitación, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 17 de enero 2021
Aceptado: 20 de mayo 2021

Correspondencia
Livier Gómez Limón
Livier.gomez.limon@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Gómez-Limón L, Hernández-Pineda AH, Castellón-Lomelí CI, Cruz-Rodríguez JA. Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19. Med Int Mex 2022; 38 (2): 378-387.

ANTECEDENTES

La COVID-19, así como otros procesos infecciosos graves, desencadena una importante respuesta inflamatoria, que facilita la aparición de daño microvascular con activación anómala del sistema de la coagulación, provocando vasculitis de pequeño vaso y microtrombosis. Esto se manifiesta como trombosis venosa o arterial. Otros mecanismos en esta nueva enfermedad incluyen daño endotelial debido a la unión del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 que está presente en la superficie de las células epiteliales pulmonares, los enterocitos del intestino delgado, endotelio de arterias y venas y en músculo liso de múltiples órganos. Su replicación causa daño celular directo y liberación de enzimas proinflamatorias. Asimismo, se produce oclusión microvascular por hipoxia de origen respiratorio.[1-5]

En relación con la reacción inmunológica observada en estos pacientes, recientemente se ha utilizado el término de MicroCLOTS *(microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome)* como hipótesis fisiopatológica del síndrome de dificultad respiratoria aguda atípico asociado con COVID-19. Esta teoría presume que, en individuos predispuestos, el daño viral alveolar es seguido por una reacción hiperinmunitaria del huésped y por trombosis pulmonar microvascular. Este síndrome tromboinflamatorio endotelial progresivo también puede involucrar el lecho microvascular de cualquier órgano vital, lo que lleva a la insuficiencia de múltiples órganos y a la muerte.[6]

En la bibliografía publicada hasta el momento se encuentran varios casos clínicos y series de casos de pacientes con COVID-19 severo que tuvieron predominantemente trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. De ahí surge la necesidad de la tromboprofilaxis en casos sospechosos y confirmados de COVID-19.[7]

El riesgo trombótico, como en cualquier enfermedad, depende de factores relacionados con el paciente y otros relacionados con el tipo de enfermedad y condición clínica. Entre los factores individuales están: sexo, edad, obesidad, consumo de ciertos fármacos protrombóticos, antecedente de trombosis venosa profunda, neoplasia, embarazo, cirugía, traumatismo reciente y existencia de comorbilidades. Añadidos a esto se encuentran los atribuibles al tratamiento implementado en pacientes graves. Ellos son: sepsis, estado de choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda, inmovilización, administración de sedantes y vasopresores, colocación de accesos vasculares y enfermedades agregadas, como pueden ser: infección concomitante, insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio, por mencionar algunos de los más comunes. Por último, se consideran factores de mayor riesgo trombótico en COVID-19 los siguientes: dímero D > 3000 ng/mL o enfermedad severa; que se caracteriza por mayor respuesta inflamatoria sistémica, lo que se evidencia con las siguientes alteraciones bioquímicas: proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/L, dímero D > 1500 ng/mL, ferritina > 1000 ng/mL, linfopenia < 800 x 10^6/L, IL-6 > 40 pg/mL.[8,9]

Debido al análisis retrospectivo de los casos publicados, las nuevas recomendaciones e investigaciones van orientadas hacia la evaluación del sistema de coagulación en pacientes graves. Por tanto, deben vigilarse cada dos días los valores de tiempo de protrombina (TP) y el radio internacional estandarizado (INR), éstos se alargan por la deficiencia cualitativa o cuantitativa de los siguientes factores de la coagulación: II, V, VII, X y fibrinógeno o por la presencia de anticoagulantes. Evaluar también el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTp), éste se alarga por la presencia de inhibidores en el plasma o por deficiencia de los factores II, V, VII, IX, X, XI y XII de la coagulación y se acorta en estados de hipercoagulabilidad. El

tiempo de trombina prologado y fibrinógeno en concentraciones normales indica la existencia de sustancias anticoagulantes en la sangre. El tiempo de trombina prolongado y la disminución del nivel de fibrinógeno sugieren hipofibrinogenemia. Otro sistema importante qué evaluar en estos pacientes es el fibrinolítico con el dímero D y los productos de degradación de fibrina, ya que su elevación indica actividad. Idealmente los análisis básicos ya citados deben complementarse con un estudio por tromboelastógrafo.[4,10]

En los análisis retrospectivos de los casos en Wuhan, China, se observó que los pacientes finados tenían concentraciones más elevadas de dímero D y productos de degradación de fibrina, así como prolongación de TP y TTp. Otros estudios reportan que la elevación del dímero D es un factor de riesgo independiente de síndrome de dificultad respiratoria aguda y de mortalidad en pacientes con COVID-19. Por lo mencionado y por la necesidad de establecer un predictor de trombosis en estos casos, se ha utilizado el dímero D como marcador y guía para el tratamiento tromboprofiláctico. Los puntos de corte varían, pero, en síntesis, la bibliografía menciona que el aumento de más de 2 µg/mL se asocia con mayor mortalidad y, de acuerdo con las concentraciones de dímero D, se ajusta la dosis de anticoagulante. Incluso la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia lo considera indicador de gravedad y que, aun en ausencia de otros síntomas y signos, pero con valores > 3000 ng/mL estos pacientes deben hospitalizarse para el tratamiento óptimo de anticoagulación.[4,8,11,12,13]

En pacientes que no precisan hospitalización las medidas de prevención son la deambulación, cambios de posición cada hora y movimientos de flexión y extensión en las extremidades inferiores.[9]

Habitualmente se utilizan escalas para predecir el riesgo protrombótico; en pacientes con enfermedad médica y hospitalización se utiliza internacionalmente la escala de PADUA y más recientemente la escala IMPROVE en su versión para trombosis y para valorar riesgo hemorrágico; se recomienda su uso particularmente para valorar el riesgo de sangrado ya que por los estudios realizados es conveniente iniciar la tromboprofilaxis a todos los pacientes hospitalizados, independientemente del resultado obtenido en esas escalas, ya que se ha observado que el tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días y logra mejoría significativa del cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O_2 (PaO_2/FiO_2) al mitigar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada que se han observado en varias series de necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 que muestran, la mayor parte de ellas, signos de daño alveolar difuso con neumocitos atípicos, así como signos de microtrombosis difusa a nivel periférico.[14-19]

La Sociedad Americana de Hematología recomienda que todos los pacientes con COVID-19 que requieran hospitalización, en quienes el riesgo de hemorragia sea inferior al de trombosis, reciban tromboprofilaxis; idealmente con una heparina de bajo peso molecular por contar con una vida media corta y menos interacciones farmacológicas. Otras referencias prefieren heparina no fraccionada intravenosa debido a la facilidad de reversión con protamina y menor contacto con el paciente. También es importante recordar sus propiedades antiinflamatorias debidas al bloqueo de la trombina que disminuye la respuesta inflamatoria. La dosis recomendada varía acorde con la bibliografía revisada; sin embargo y de manera general, y sin olvidar que el manejo se individualiza en cada paciente, puede establecerse una dosis de 40 mg subcutánea (SC) cada 24 horas de heparina de bajo peso molecular y su equivalente de 4000 UI al día de heparina no fraccionada en personas con

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169

peso menor o igual a 100 kg y 60 mg SC cada 24 horas en mayores de 100 kg.[2,4,13,16]

En caso de antecedente de trombocitopenia inducida por heparina y la tasa de filtración glomerular es > 50 mL/min se sugiere administrar fondaparinux 2.5 mg/24 h SC; si la de filtración glomerular está entre 20 y 50 mL/min, reducir a dosis de 1.5 mg/24 h o dar alternativas, como argatrobán o bivalirudina, en casos de tasa de filtración glomerular < 30 mL/min la dosis es de 20 mg SC de enoxaparina cada 24 horas o recurrir a alternativas, como la nadroparina a 0.3 mL SC cada 24 horas que no requiere ajuste de dosis, si la tasa de filtración glomerular es < 15 mL/min es preferible administrar 5000 UI de heparina no fraccionada y si existe contraindicación absoluta o alto riesgo de sangrado (**Cuadro 1**) usar medidas mecánicas, como medias compresoras o dispositivos neumáticos intermitentes. No se recomiendan ambas medidas terapéuticas. Por otro lado, en caso de persistir con fenómenos trombóticos, la profilaxis debe aumentar de intensidad.[2,4,13,14,20]

En el caso de pacientes críticos con infección moderada a severa, definidos por las siguientes características: concentraciones muy elevadas de dímero, coagulopatía, síndrome de tormenta de citocinas o insuficiencia multiorgánica, las recomendaciones varían; algunas referencias han planteado la anticoagulación terapéutica a dosis plena de 1 mg/kg SC cada 12 horas hasta que la concentración de dímero D del paciente vuelva a la normalidad la dosis es diaria en los pacientes críticos, aun en ausencia de confirmación de enfermedad tromboembólica venosa, bajo la hipótesis no demostrada de un potencial beneficio para prevenir la trombosis microvascular. Otros, en cambio, reservan la anticoagulación plena para los diagnósticos confirmados de enfermedad tromboembólica venosa.[21,22]

Cuadro 1. Contraindicaciones absolutas de la tromboprofilaxis

Plaquetas < 25 x10^9
Hemorragia intracraneal o traumatismo reciente
Trastornos hereditarios de la coagulación
Endocarditis bacteriana aguda
Sangrado activo
Evento vascular cerebral
Cirugía reciente < 12 horas
Hipertensión persistente > 230/120 mmHg
INR > 2

En caso de administrar heparina no fraccionada se recomienda 1 mg/kg IV cada 12 horas y modificar acorde con el estado clínico y pruebas de coagulación, ya que debe vigilarse la actividad del factor Xa con el objetivo de mantenerlo entre 0.6 y 1.0 UI/mL y mantener la actividad del factor III antitrombina > 80%. En caso de que el dímero D aumente ≥ 5 µg/mL, debe administrarse heparina no fraccionada a dosis de 3-15 UI/kg por hora, con pruebas de coagulación y plaquetas cada 4 horas hasta llegar a la meta de 5 µg/mL. Posteriormente se reinicia la heparina de bajo peso molecular. Liny y su grupo proponen una pauta de heparina de bajo peso molecular de 100 UI/kg/12 h durante 5 días cuando el dímero D es más de 4 veces el límite superior de la normalidad con criterios de coagulopatía intravascular diseminada.[2,4,9,13,20,23,24] Una manera práctica de ajustar la dosis tromboprofiláctica acorde con el dímero D se resume en el **Cuadro 2**.[25]

Los pacientes críticos, como parte de la insuficiencia multiorgánica, pueden padecer coagulopatía intravascular diseminada. Esto debido al consumo excesivo de factores de coagulación y plaquetas por el proceso inflamatorio, lo que provoca disfunción de la coagulación y, por último, produce coagulopatía intravascular diseminada. Se ha evidenciado que el aumento progresivo del dímero D durante la hospitalización se asocia con insuficiencia multiorgánica y coagulopatía intravascular diseminada. Para su

Cuadro 2. Dosis tromboprofiláctica acorde con el dímero D

Dímero D (ng/mL)	Peso	Heparina de bajo peso molecular
< 1000	< 100 kg	40 mg SC diarios de enoxaparina
	100-150 kg	40 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	> 150 kg	60 mg SC de enoxaparina cada 12 h
1001-3000	< 100 kg	40 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	100-150 kg	80 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	> 150kg	120 mg SC de enoxaparina cada 12 h
> 3001	< 100 kg	175 UI/kg de tinzaparin

diagnóstico se recomienda utilizar los siguientes criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia: grado de trombocitopenia, aumento de las concentraciones de fibrina, alargamiento del tiempo de protrombina y concentración de fibrinógeno. La puntuación mayor a 5 establece el diagnóstico y obliga a proporcionar un tratamiento adecuado, que consiste en: control del sangrado con reemplazo de productos sanguíneos; si las relaciones TP/INR o TTP son mayores de 1.5, administrar plasma fresco congelado 15-25 mg/kg; si el fibrinógeno es < 1.5 g/L, administrar crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno; si las plaquetas son < 50 x 10^9/L, trasfundir concentrados plaquetarios.[4,26,27,28]

En el supuesto escenario de una trombosis venosa profunda /TEP por clínica, se recomienda iniciar la anticoagulación a dosis plena; como ya está establecido en esta enfermedad, en vez de esperar un estudio de imagen como diagnóstico. Esto debido al riesgo de contaminación que existe al trasladar un paciente. A su egreso deberá indicarse profilaxis farmacológica hasta 45 días después.[13,22]

Algunos casos especiales son los pacientes en tratamiento previo con antiplaquetarios, en los que no se contraindica la anticoagulación. Otra condición es la anticoagulación previa, las indicaciones clásicas de anticoagulación incluyen fibrilación auricular crónica, válvulas cardiacas protésicas y trombo intraventricular posterior a infarto agudo de miocardio en región anterior. Debido a la frecuencia de pacientes en tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K (warfarina o acenocumarina) o anticoagulantes orales directos (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán), se ha visto aumento en el número de pacientes hospitalizados con COVID-19, bajo un régimen anticoagulante previo. Los pacientes que ya recibían terapia anticoagulante o terapia antiplaquetaria deberán continuar con el mismo tratamiento médico, con ciertas especificaciones. Los pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K en particular muestran alta inestabilidad de los rangos terapéuticos de INR, especialmente asociada con la dieta, medicamentos concomitantes, insuficiencia hepática y cardiaca.[2,13,16,26,29-32]

En relación con la anticoagulación en fibrilación auricular y terapia anti-COVID-19, los principios que guían la terapia en pacientes con fibrilación auricular no valvular y COVID-19 son los mismos que guían a los pacientes sin COVID-19, aunque existe poca información de las interacciones medicamentosas en la terapia farmacológica contra COVID-19.[30]

Los anticoagulantes orales de acción directa, como los inhibidores de factor Xa o inhibidor de trombina, tienen interacciones en los pacientes en tratamiento con las terapias contra COVID-19. El apixabán es predominantemente metabolizado por CYP3A4 con un componente menor de eliminación renal (27%). Lopinavir/ritonavir y danuravir/cobicistat son inhibidores potentes de CYP3A4; la coadministración generalmente no se recomienda y, en caso de

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169

ser necesaria, debe reducirse la dosis un 50% o realizar el cambio a heparina de bajo peso molecular. El rivaroxabán se metaboliza por el citocromo hepático CYP3A4, con excreción renal de un 30%; tiene interacción también con lopinavir/ritonavir y la coadministración no se recomienda; sin embargo, el rivaroxabán puede administrarse en pacientes que reciben azitromicina (inhibidor débil de CYP3A4) con precaución. El edoxabán se excreta principalmente por la orina, con metabolismo hepático por CYP3A4 < 4%. La dosis debe reducirse con la administración concomitante de azitromicina y la combinación con ritonavir/lopinavir no se recomienda, debido a la falta de información de la interacción farmacológica. Los datos preliminares con remdesivir y con fármacos inmunomoduladores no muestran interacciones significativas.[16,30,32]

Los efectos de los antagonistas de la vitamina K son potenciados por la azitromicina, mientras que la ribavirina y el lopinavir/ritonavir disminuyen el efecto de la warfarina por mecanismos poco conocidos. En varios reportes de casos, se requirió aumentar la dosis de warfarina hasta un 40% con ribavirina y 125% con ritonavir para mantener las metas de INR. Tocilizumab y sarilumab pueden aumentar potencialmente el metabolismo de la warfarina al ser inductores de CYP. Los esteroides aumentan la biodisponibilidad de warfarina, afectando el INR. Por tanto, es necesario realizar vigilancia frecuente del INR de los pacientes con administración concomitante de fármacos contra COVID-19. No se ha documentado interacción farmacológica entre la heparina no fraccionada y la enoxaparina con los tratamientos contra COVID-19. La heparina no fraccionada es metabolizada por el sistema reticuloendotelial y las células endoteliales y los metabolitos de enoxaparina son excretados vía renal. Por tanto, las heparinas son los anticoagulantes de elección en los pacientes con COVID-19 que cursan con fibrilación auricular.

Los anticoagulantes orales de acción directa pueden administrarse en pacientes con fibrilación auricular tras el alta hospitalaria. En el **Cuadro 1** se resumen las estrategias para el reemplazo de la anticoagulación oral por heparinas.[30,31,32]

Otra posibilidad es la anticoagulación en portadores de prótesis valvulares cardiacas y COVID-19. En los pacientes con tratamiento previo con anticoagulantes orales, cuya indicación no se asocia con válvulas cardiacas mecánicas, se sugiere el reemplazo de los anticoagulantes orales por heparinas parenterales para evitar el riesgo de trombosis o hemorragias. En el caso de los portadores de válvulas cardiacas protésicas, los antagonistas de vitamina K continúan siendo los fármacos de elección. En este grupo de pacientes, se requiere vigilancia estricta de INR para mantener los rangos terapéuticos, mediante la toma diaria de tiempos de coagulación, ya que tienen mayor variabilidad asociada con el tratamiento administrado al paciente con COVID-19, el metabolismo y la insuficiencia orgánica. En caso de que no sea posible mantener los fármacos orales, se debe considerar heparina de bajo peso molecular 100 UI/kg cada 12 horas o heparina no fraccionada. En los pacientes ambulatorios que toman antagonistas de la vitamina K y que no tienen unos INR estables recientes, y que son incapaces de realizar controles del INR en su domicilio, es razonable que cambien a un tratamiento con un nuevo anticoagulante oral si no existen contraindicaciones y no hay problemas de acceso o disponibilidad para el fármaco.[16,30,31] **Cuadro 3**

Una vez egresados y como cualquier paciente que requirió hospitalización por otra causa, el riesgo tromboembólico permanece como máximo 90 días; por lo que debe recomendarse la deambulación y la actividad física. Hasta el momento no existe ningún consenso sobre el manejo antitrombótico extendido a domicilio tras el alta hospitalaria, pero se recomienda

Cuadro 3. Método de reemplazo de anticoagulantes orales por anticoagulantes parenterales

Fármaco	Tromboembolismo venoso	Fibrilación auricular no valvular	Válvula cardiaca mecánica o biológica reciente
Antagonistas de la vitamina K	Detener; al alcanzar INR < 2.0 iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	Detener; al alcanzar INR < 2.0 iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	No detener y mantener rango terapéutico de INR; si no se puede continuar, HPBM 100 UI/kg cada 12 horas o HNF
Anticoagulantes orales directos	Detener; tras 12-24 horas iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	Detener; tras 12-24 horas iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	No prescribir

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TFG: tasa de filtración glomerular.

continuar el tratamiento un mínimo de 7-10 días. Algunos expertos sugieren la tromboprofilaxis extendida hasta completar 30-45 días en pacientes con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa preexistentes o persistentes: movilidad reducida, obesidad, enfermedad tromboembólica venosa previa, cáncer activo, dímero D elevado (más de dos veces el límite superior normal al alta) u otras condiciones protrombóticas si el riesgo hemorrágico es bajo.[2,20,22,33]

Lo anterior aunado a una evaluación periódica del riesgo trombótico y hemorrágico, así como el cribado clínico de enfermedad tromboembólica venosa y, de ser necesario, complementar con angiotomografía de tórax, ecografía de miembros inferiores o ambas. Se prefieren, por facilidad de administración y seguridad, los nuevos anticoagulantes orales de acción directa: rivaroxabán 10 mg vía oral diario durante 31-39 días.[22,34] **Figura 1**

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 dentro de su espectro inmunopatogénico es un proceso inflamatorio con componentes de daño vascular, endotelial y protrombótico con afección principal en los vasos de calibre pequeño. La aparición de estos componentes es factor de mal pronóstico en los pacientes que cursan con esta enfermedad, ya que complementan la afección pulmonar originada directamente por este virus, por lo que es una prioridad el manejo antitrombótico en estos pacientes.

Previo al inicio del tratamiento es necesario identificar los factores individuales basales (peso, edad, sexo, cirugías previas u otros estados comórbidos), además de los factores de riesgo que se generan en los cuidados hospitalarios, como la colocación de accesos vasculares, sepsis, administración de medicamentos sedantes o vasopresores, esto con el fin de conocer el riesgo trombótico del paciente y generar una adecuada intervención terapéutica.

El dímero D es un marcador de respuesta fibrinolítica y funciona como guía para evaluar el tratamiento tromboprofiláctico y hospitalización, estableciendo puntos de corte para esto último cuando son mayores de 3000 ng/mL a pesar de que no haya síntomas.

De igual manera, en los pacientes ambulatorios se recomiendan medidas no farmacológicas, como es la movilización temprana, intermitente y constante. A diferencia de los pacientes hospitalizados que sí requerirán manejo farmacológico otorgado principalmente por heparinas de bajo peso molecular, siempre ajustando su

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169

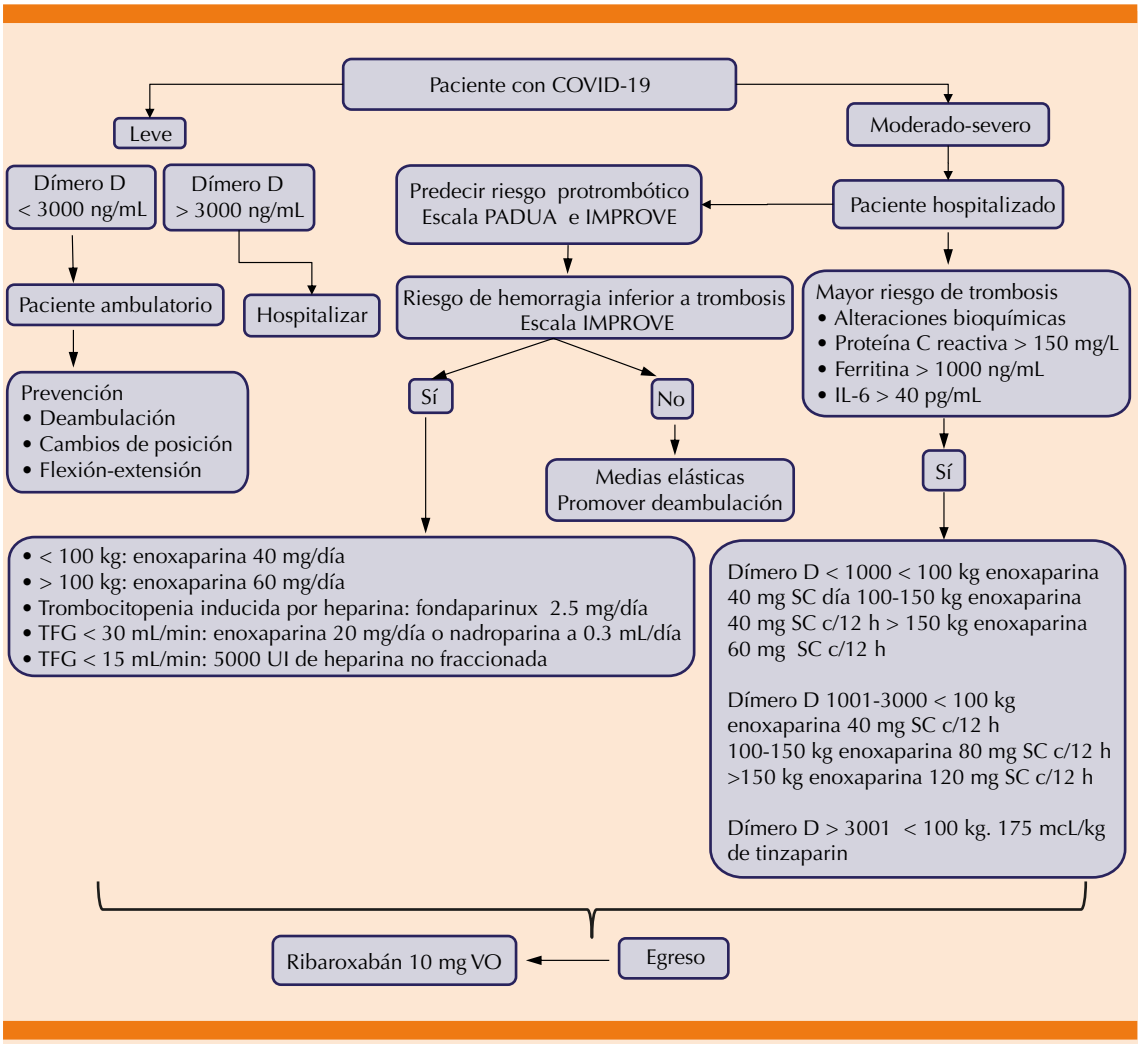

Figura 1. Algoritmo de tromboprofilaxis en COVID-19. Resume el protocolo a seguir en pacientes con riesgo tromboembólico elevado, incluyendo fármaco de elección, dosis y estudios paraclínicos a solicitar.

dosificación ante variables, como el peso, la función renal, el riesgo de sangrado y si el paciente está estable o no.

Los pacientes que cursan con algunas situaciones especiales, como los portadores de válvulas cardiacas protésicas, fibrilación auricular crónica, trombos intracavitarios y que por estas razones estén en tratamiento anticoagulante previo, ya sea con antagonistas de la vitamina K o con anticoagulantes orales directos, deberán continuar con la misma terapéutica, salvo especificaciones concordantes a la dieta y administración de medicamentos que puedan causar interacciones, principalmente con los antagonistas de la vitamina K; en el caso de que no pueda retirarse el medicamento que genere la interacción, podrá realizarse un cambio a heparina de bajo peso molecular o reducir la dosis de éste y, por consecuencia, vigilar frecuentemente el INR.

A su egreso los pacientes deberán iniciar movilización temprana y actividad física dentro de las posibilidades funcionales y continuar con tratamiento tromboprofiláctico hasta por 6 a 7 semanas posteriores a su egreso en caso de padecer comorbilidades.

Sabemos que esta enfermedad ha generado intriga respecto a los tratamientos en los trabajadores de la salud y en la población en general; sin embargo, por las complicaciones que tiene a nivel inmunopatogénico y que han derivado en morbilidad y mortalidad altas en todo el mundo, la terapia antitrombótica se ha colocado como uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los pacientes que cursan con COVID-19, independientemente de su gravedad o estados comórbidos previos, ya que su indicación de forma adecuada ha disminuido la mortalidad de los pacientes y ha generado menores gastos hospitalarios asociados con estancias prolongadas debido a complicaciones trombóticas prevenibles.

REFERENCIAS

1. Ten VS1, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. Curr Opin Crit Care 2002: 242-50. DOI: 10.1097/00075198-200206000-00008.
2. Baumann L. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. American Society of Haematology. 2020. https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation.
3. Klok FA, Krulp M, van der Meer N, Arbous M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
4. Song J, Wang G, Zhang W, Zhang Y, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Military Medical Research 2020. https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18: 1421-1424. DOI: 10.1111/jth.14830.
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc 2020; 22 (2): 95-97.
7. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888.
8. Kollias A. Thrombooembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. Br J Haemtaol 2020 doi: 10.1111/bjh.16727.
9. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, 2020.
10. Griffin P, Neal S. Bethesda, Manual de Hematología Clínica. 4th ed. Wolters Luwer, 2018; 20: 419-457.
11. Litao Z. Dimer D levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-1. Int Soc Thrombosis Haemostasis 2020. doi: 10.1111/jth.14859.
12. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated d-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. TH Open 2020: 59-65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.
13. Massachusets General Hospital. Aspectos hematológicos durante el COVID-19. The General Hospital Corporation. 2020.
14. Piera-Carbonell A, Frías-Vargas M, García-Vallejo O, García-Lerín A, Cabrera-Ferriols MA, Peiró-Morant J, Carrasco-Carrasco, et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. Semergen 2020; 46 (7): 479-486. DOI: 10.1016/j.semerg.2020.07.007.
15. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020. https://doi.org/10.1111/jth.14810.
16. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombotico durante la´ pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología Rev Esp Cardiol 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006
17. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 2018; 11: 414-422. doi: 10.1111/1751-2980.12815.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020. http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
19. Fox S, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JW, Heide R. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The First

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169

autopsy series from New Orleans. medRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575.

20. Bagot C, Miles B, Chalmers G, et al. GGC Medicines Guidelines Prevention of thrombosis in COVID 19 in adult inpatient not receiving renal replacement therapy (RRT) on critical care wards. 2020.
21. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020; 18: 1094-1099. http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817.
22. López-Reyesa R, Osculloa G, Jiménez D, Canoc I, García-Ortega A. Thrombotic risk and Covid-19: Review of current evidence for a better diagnostic and therapeutic approach. Arch Bronconeumol 2020. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.033.
23. Barrett C. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. International Society on Thrombosis and Haemostasis 2020. https://doi.org/10.1111/jth.14860.
24. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect 2020; 9: 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
25. NHS Covid Treatment Group. Thromboprofylaxis and anticogagulatcion in COVID 29 infection. Imperial College Hetalthcare. 2020.
26. Retter A. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Prof Beverley Hunt OBE 2020.
27. Taylor FB. ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2004.
28. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood 2018: 845-854. https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096.
29. Roffi M, Oechslin E. Kardiologische Indikationen zur oralen Antikoagulation. Cardiac indications for oral anticoagulation. Praxis (Bern 1994) 2004; 93 (38): 1549-1555. DOI: 10.1024/0369-8394.93.38.1549.
30. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Int Emerg Med 2020; 1-5. DOI: 10.1007/s11739-020-02331-1.
31. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.
32. Rattanawong P, Shen W, Masri H, Sorajja D, et al. Guidance on short-term management of atrial fibrillation in coronavirus disease 2019. J Am Heart Assoc 2020; 9: e017529. doi: 10.1161/JAHA.120.017529.
33. Bikdeli B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol 2020: 14. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
34. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 388-396.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195

Hipouricemia: una entidad olvidada

Hypouricemia: a forgotten entity.

Herlinda Sánchez-Pérez,[1] Raúl Carrillo-Esper,[2] Miguel Ángel Zavala-González,[1] Dulce María Carrillo-Córdova[3]

Resumen

La hipouricemia es un trastorno bioquímico y marcador de tubulopatía primaria, secundaria o de otras afecciones. Se define como concentraciones de ácido úrico en sangre menores de 2 mg/dL. Afecta aproximadamente al 2% de los pacientes hospitalizados y a menos del 0.5% de la población en general. Puede ser causada por disminución en la síntesis de ácido úrico, su oxidación o de la reabsorción tubular. El diagnóstico diferencial se hace en la práctica clínica mediante la determinación de la excreción fraccional de ácido úrico. Quienes padecen hipouricemia tienen mayor riesgo que la población general de insuficiencia renal aguda, en especial relacionada con el ejercicio y reducción en la función renal. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la hipouricemia e insistir en la importancia de su evaluación y seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico; insuficiencia renal aguda.

Abstract

Hypouricemia is a biochemical disorder and marker for primary or secondary tubulophaty and other underlying illnesses, defined as a serum uric acid concentration lesser than 2 mg/dL. It occurs in approximately 2% of hospitalized patients and in lesser than 0.5% of general population. Hypouricemia may be caused by decreased uric acid production, uric acid oxidation or decreased renal tubular reabsortion. Differential diagnosis of hypouricemia is usually made by evaluating the fractional excretion of uric acid. Patients with hypouricemia may have an increased incidence of acute kidney injury related to exercise and reduced kidney function. The aim of this paper is to review current concepts related to hypouricemia and emphasize the importance of its evaluation and follow-up.

KEYWORDS: Uric acid; Acute kidney injury.

[1] Unidad de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.
[2] Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Jefe de UTI, Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México.
[3] Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 18 de enero 2021
Aceptado: 5 de mayo 2021

Correspondencia
Raúl Carrillo Esper
cmx@revistacomexane.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Pérez H, Carrillo-Esper R, Zavala-González MA, Carrillo-Córdova DM. Hipouricemia: una entidad olvidada. Med Int Mex 2022; 38 (2): 388-396.

INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia es una entidad bien reconocida asociada con enfermedad cardiovascular, gota, dislipidemia, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, hipertensión arterial sistémica, nefropatía, enfermedad cerebrovascular, demencia vascular y preeclampsia. A diferencia de ésta, las concentraciones bajas de ácido úrico (AU), término al que nos referiremos como hipouricemia, a pesar de su importancia, son poco evaluadas y tomadas en cuenta en la práctica cotidiana a pesar de las importantes implicaciones fisiopatológicas y clínicas que tienen.

El objetivo de este trabajo es presentar de manera puntual los aspectos relevantes de esta entidad clínica que pasa inadvertida.

ANTECEDENTES

El primer caso comunicado de hipouricemia fue en 1950, cuando Praetorius y Kirk informaron de un paciente masculino de 28 años con una concentración de urato sérico que variaba entre 0.2 y 0.6 mg/dL.[1] En 1974, Sperling y colaboradores comunicaron un nuevo síndrome genéticamente determinado, en el que la hipouricemia renal se asociaba con hipercalciuria idiopática y disminución de la densidad ósea.[2] A partir de estos reportes el estudio clínico y molecular de la hipouricemia ha ido en aumento.

ÁCIDO ÚRICO

En los mamíferos, el ácido úrico se genera a partir del metabolismo de las purinas. En algunas especies y por un proceso de degradación oxidativa mediado por la enzima uricasa, el ácido úrico se transforma en alantoína, compuesto químico más soluble. En los humanos el gen de la uricasa está inhibido por dos mutaciones que introducen codones de paro prematuros. La ausencia y falta de actividad de uricasa, combinadas con una reabsorción extensa de urato filtrado, producen concentraciones de urato en el plasma que son aproximadamente 10 veces mayores que los de la mayor parte de otros mamíferos. Mientras que los primates, como el chimpancé, comparten las mismas mutaciones de la uricasa, las mutaciones independientes de pérdida de función en el genoma de los gibones sugieren que este gen estuvo sujeto a una presión negativa significativa durante la evolución de los homínidos. La hiperuricemia a través del proceso evolutivo repercute en diferentes vías metabólicas y de señalización celular que se asocian con disminución del estrés oxidativo, menor incidencia de cáncer, inhibición de la oxidación catalizada por hierro, mayor capacidad para sobrevivir bajo condiciones de dieta hiposódica e incluso mejoría en el proceso de inteligencia. Los beneficios conferidos por el ácido úrico se sobrepasan cuando existe hiperuricemia. El riesgo de hiperuricemia en humanos se mitiga genéticamente mediante la represión del gen de la xidoxina reductasa, enzima que media en los dos últimos pasos el metabolismo de la purina. Otros genes implicados en la homeostasia de uratos se conservan o preservan diferencialmente en varias especies de mamíferos, lo que representa la presión evolutiva divergente en estas vías metabólicas.[3]

Metabolismo del ácido úrico

El metabolismo del ácido úrico es un proceso complejo e implica diversos factores, en los que están involucradas la regulación hepática y la depuración renal e intestinal. El ácido úrico es el producto final del metabolismo exógeno y endógeno de las purinas. El exógeno depende en gran parte de la dieta y de las proteínas animales, la producción endógena de ácido úrico proviene principalmente del hígado, los intestinos y otros tejidos como músculos, riñones y el endotelio vascular.

El ácido úrico es un compuesto orgánico heterocíclico C5H4N4O3 (7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8 (3H)-triona), con peso molecular de 169 Da. Varias enzimas están implicadas en la conversión de dos ácidos nucleicos purínicos, adenina y guanina, en ácido úrico. Inicialmente, el monofosfato de adenosina (MFA) se convierte en inosina a través de dos mecanismos diferentes, primero eliminando un grupo amino por desaminasa para sintetizar inosina monofosfato (IMF), seguido de desfosforilación con nucleótido para formar inosina o eliminando primero un grupo fosfato por nucleotidasa, para formar adenosina, seguido de desaminación para formar inosina. El monofosfato de guanina (MFG) se convierte en guanosina por nucleotidasa. Los nucleósidos, inosina y guanosina, se convierten adicionalmente en bases púricas, hipoxantina y guanina, respectivamente, mediante la purino-nucleósido fosforilasa. La xantina se oxida a través de la xantina oxidasa (XO) y la guanina se desamina para formar xantina por la guanina desaminasa. La xantina se oxida de nuevo por la xantina oxidasa para formar el producto final, el ácido úrico. **Figura 1**

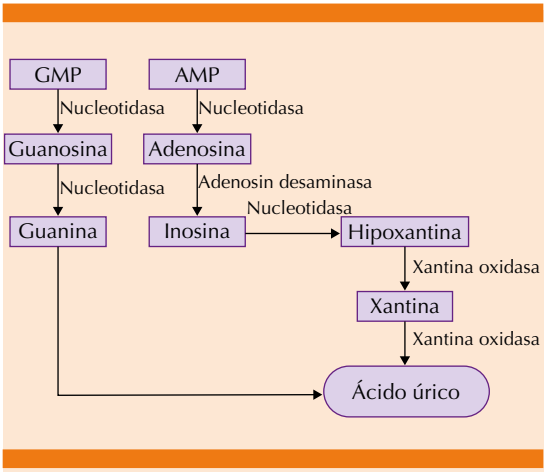

Figura 1. Metabolismo del ácido úrico.
GMP: guanina monofosfato; AMP: adenosina monofosfato).

A pH fisiológico, el ácido úrico es un ácido débil con pK de 5.8. El ácido úrico se concentra principalmente como urato, la sal del ácido úrico. A medida que aumenta la concentración de urato en la sangre, aumenta la formación de cristales de ácido úrico. El intervalo de referencia normal de ácido úrico en sangre es de 1.5 a 6.0 mg/dL en mujeres y de 2.5 a 7.0 mg/dL en hombres. La solubilidad del ácido úrico en el agua es baja y en los seres humanos la concentración promedio de ácido úrico en la sangre está cerca del límite de solubilidad (6.8 mg/dL). Cuando la concentración de ácido úrico es superior a 6.8 mg/dL, los cristales de ácido úrico se forman como urato monosódico (UM). Los seres humanos no pueden oxidar el ácido úrico a alantoína, que es más soluble debido a la falta de enzima uricasa. La principal vía de eliminación del ácido úrico es renal.

La concentración de ácido úrico puede medirse en el plasma, orina y en el aire exhalado. La producción y catabolismo de las purinas son relativamente constantes entre 300 y 400 mg por día. Los riñones eliminan aproximadamente dos tercios, mientras que el sistema gastrointestinal elimina un tercio. Casi todo el ácido úrico se filtra en los glomérulos, mientras que la reabsorción y la secreción posglomerular regulan la cantidad de excreción de ácido úrico. El túbulo proximal es el sitio de reabsorción y secreción de ácido úrico, aproximadamente el 90% se reabsorbe en la sangre, principalmente en el túbulo proximal por transportadores que intercambian aniones intracelulares por ácido úrico. Prácticamente toda la reabsorción de ácido úrico se lleva a cabo en el segmento S1 del túbulo proximal. En el segmento S2 del túbulo proximal, el ácido úrico se secreta en mayor medida que el que se reabsorbe. La reabsorción postsecretora ocurre en un sitio más distal del túbulo proximal, y aproximadamente el 10% del ácido úrico filtrado aparece en la orina.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195

Existen tres transportadores de uratos: URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 y ABCG2/BCRP, los cuales desempeñan un papel fundamental en la regulación del ácido úrico en el suero y sus disfunciones provocan trastornos del transporte de uratos. La disfunción del transportador ABCG2 ha demostrado ser causa importante de hiperuricemia y gota. La hipouricemia renal es causada por aumento de la excreción de urato renal. URAT1 es el intercambiador de urato apical predominante del túbulo proximal. La proteína URAT1 esta codificada por el gen SCLC22A12, forma parte de la gran familia de transportadores de iones orgánicos SCLC22. URAT1 es un miembro de la rama transportadora de aniones orgánicos de esta familia de genes. La entrada basolateral de urato en las células del túbulo proximal renal está impulsada, al menos parcialmente, por el gradiente dirigido hacia fuera para los dicarboxilatos, como el α-cetoglutarato que, a su vez, se genera por la absorción dependiente de Na+ a través de SLC13A1. Por tanto, en las vesículas de la membrana basolateral renal, el intercambio de urato se transestimula significativamente por α-cetoglutarato. Los transportadores de aniones orgánicos parecen intercambiar urato, impulsado por α-cetoglutarato intracelular, durante la secreción de urato. El transportador de membrana GLUT9 (SCLC2A9) difiere de entre otros miembros de la familia de transportadores de glucosa (GLUT o SCL2) debido a su especificidad de sustrato e identidad de secuencia. La mayor parte de los 14 miembros de la superfamilia GLUT se encargan de transportar glucosa u otros monosacáridos, GLUT9 transporta esencialmente urato. Los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes SCL2A9 se han asociado con gota, enfermedad arterial coronaria e infarto agudo de miocardio.

Del transportador GLUT9 se han descrito dos isoformas, SCLC2A9a y SLC2A9b, que codifican las dos proteínas de los dominios N-terminales. GLUT9a se expresa de forma ubicua mientras que GLUT9b se restringe a los principales órganos implicados en el transporte de uratos, como el hígado y el riñón. Es independiente de la concentración de sodio, cloro y aniones, pero dependiente de voltaje.

Efectos metabólicos del ácido úrico

El ácido úrico induce la expresión genética de quimiocinas y factores de crecimiento, como la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular. Además, la expresión de MCP-1 inducida por ácido úrico en células musculares lisas vasculares es atenuada por antioxidantes, lo que sugiere una implicación del mecanismo dependiente redox. En las células musculares lisas, el ácido úrico activa las vías proinflamatorias críticas y estimula la proliferación del óxido nítrico e inhibe la migración y estimula la proliferación celular, que está mediada, en parte, por la expresión de la proteína C reactiva. En los adipocitos, los efectos dependientes de redox del ácido úrico están mediados por la activación de la producción de oxidante intracelular a través de NAPH oxidasa.

El incremento del ácido úrico en plasma esta asociado con algunos efectos benéficos. La administración de ácido úrico aumenta la capacidad antioxidante del plasma, reduce el estrés oxidativo asociado con el ejercicio y restablece la función endotelial en pacientes con diabetes tipo 1 y fumadores. El ácido úrico representa hasta el 60% de la capacidad antioxidante del plasma. Elimina radicales libres, estabiliza la vitamina C, inactiva peroxinitrito, previene la inactivación inducida por el peróxido de hidrógeno de la superóxido dismutasa extracelular. Se ha sugerido que el ácido úrico contrarresta el daño oxidativo relacionado con la aterosclerosis y el envejecimiento en seres humanos.

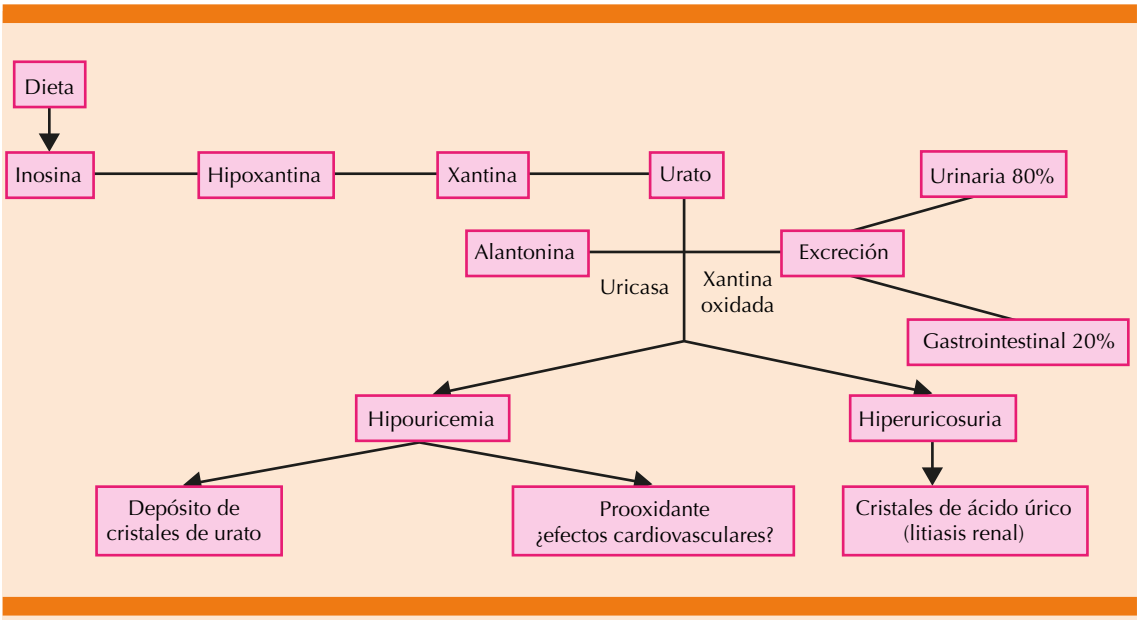

Figura 2. Vías de la homeostasia del urato. Esquema de resumen de las vías para producir ácido úrico, para convertirlo en alantoína por la enzima hepática.

Estos hallazgos implican que el ácido úrico podría actuar de manera positiva en la prevención de la función vascular. Las acciones prooxidantes y proinflamatorias atribuidas al ácido úrico podrían ser resultado de la conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa y de la subsecuente acumulación de especies reactivas de oxígeno que se producen en paralelo con la producción de ácido úrico como efecto de la degradación de ATP bajo condiciones isquémicas. En este caso, la subproducción de especies reactivas de oxígeno podría causar la reacción inflamatoria y el daño de la pared arterial atribuido al exceso de ácido úrico.[4]

HIPOURICEMIA

La hipouricemia se define como una concentración sérica de ácido úrico igual o menor a 2.0 mg/dL. Sperling propuso que debía utilizarse 2.1 mg/dL como punto de corte debajo de la normalidad en mujeres y 2.5 mg/dL en hombres.[5,6] Su incidencia varía del 0.15 al 3.3% en la población en general y del 1.2 al 2.5% en pacientes hospitalizados.

La hipouricemia no tiene el mismo efecto que la hiperuricemia en la práctica clínica, lo que puede estar relacionado con su menor incidencia y con no tener manifestaciones específicas, lo que condiciona que no se considere en la práctica y que su existencia se considere únicamente una curiosidad. Sin embargo, la hipouricemia es cada vez más frecuente. En general, la hipouricemia es causada por trastornos metabólicos, producción insuficiente de ácido úrico, transporte anormal de ácido úrico o excreción renal de ácido úrico.[7]

El organismo produce alrededor de 700 mg de ácido úrico por día, de los que el 80% son endógenos, mientras que el 20% proviene de alimentos ricos en purinas. Dos terceras partes del ácido úrico (aproximadamente 500 mg) se excretan por el riñón, y el resto (aproximada-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195

mente 200 mg) se descompone por bacterias en el aparato intestinal. Cualquier anomalía en el proceso del metabolismo del ácido úrico puede provocar hipouricemia o hiperuricemia.[8]

La hipouricemia puede dividirse en dos tipos: por alteración en la síntesis de ácido úrico y por incremento en la eliminación renal. Así, cada tipo puede subdividirse en dos categorías, primaria y secundaria, según la patogénesis.

Disminución de la biosíntesis de ácido úrico

Causas primarias o heredadas: *a)* defectos genéticos en las enzimas: xantinuria tipo I (deficiencia de xantina oxidorreductasa); xantinuria tipo II (deficiencia de cofactor sulfurasa de molibdeno: deficiencias combinadas de xantina oxidorreductasa y aldehído oxidasa); deficiencia de cofactor de molibdeno; *b)* deficiencia de purina nucleósido fosforilasa y *c)* deficiencia de fosforribosilpirofosfato sintetasa. De las causas secundarias destacan la insuficiencia hepática y los inhibidores de xantina oxidorreductasa (por ejemplo, alopurinol, febuxostat).

Diversas enzimas participan en la biosíntesis de ácido úrico. Cualquier defecto enzimático puede provocar insuficiencia en la producción de urato. Las anormalidades primarias en la biosíntesis de ácido úrico se deben a enfermedades congénitas hereditarias, como la deficiencia de xantina oxidasa, purina nucleósido fosforilasa y fosforribosilpirofosfato sintetasa.[9]

Los defectos genéticos de xantina oxidasa se dividen en xantinuria tipo I (deficiencia de oxidoreductasa de xantina) y xantinuria tipo II (deficiencia de cofactor de sulfurasa de molibdeno: deficiencias combinadas de xantina oxidorreductasa y aldehído oxidasa). Las anormalidades secundarias a la biosíntesis de ácido úrico son causadas por otras enfermedades, como la enfermedad hepática grave o la administración de inhibidores de la xantina oxidasa. Las células hepáticas son el sitio principal de la síntesis de ácido úrico y de la síntesis de nucleótido de hipoxantina, nucleótido de adenina (AMP) y nucleótido de guanina (GMP). Cuando se dañan las células hepáticas, se reduce la síntesis de xantina o se inhibe la actividad de la xantina oxidasa. La xantina no puede oxidarse a ácido úrico y la concentración de ácido úrico se reduce en la sangre.[10]

Aumento en la excreción de ácido úrico

De las causas primarias destacan: *a)* hipouricemia renal 1 (deficiencia de URAT1/SLC22A12), *b)* hipouricemia renal 2 (deficiencia de GLUT9/SLC22A9). De las secundarias, destacan el síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson (deficiencia de ATP7B); SIADH, diabetes, tumores malignos, nutrición parenteral total, fármacos prescritos como agentes uricosúricos o para bloquear otros aspectos de la excreción del túbulo renal (por ejemplo, sulfinpirazona, probenecid, benzbromarona).

La excreción de ácido úrico por vía renal sucede por la llamada hipótesis de los cuatro componentes, ésta explica cuatro fases para su excreción: filtración glomerular, reabsorción, secreción y reabsorción secretora del túbulo proximal; una lesión tubular renal por diferentes razones en estas vías puede conducir a mayor o menor excreción de ácido úrico.

Una serie de enfermedades pueden ocasionar lesión tubular renal y causar hipouricemia renal secundaria. Las enfermedades tubulares renales congénitas, como la enfermedad de Wilson y el síndrome de Fanconi, pueden dificultar la reabsorción de ácido úrico. Los pacientes con nefropatía asociada con diabetes mellitus pueden manifestar hipouricemia, esto puede deberse a diuresis osmótica y a reabsorción reducida de urato en los túbulos proximales. La reducción en

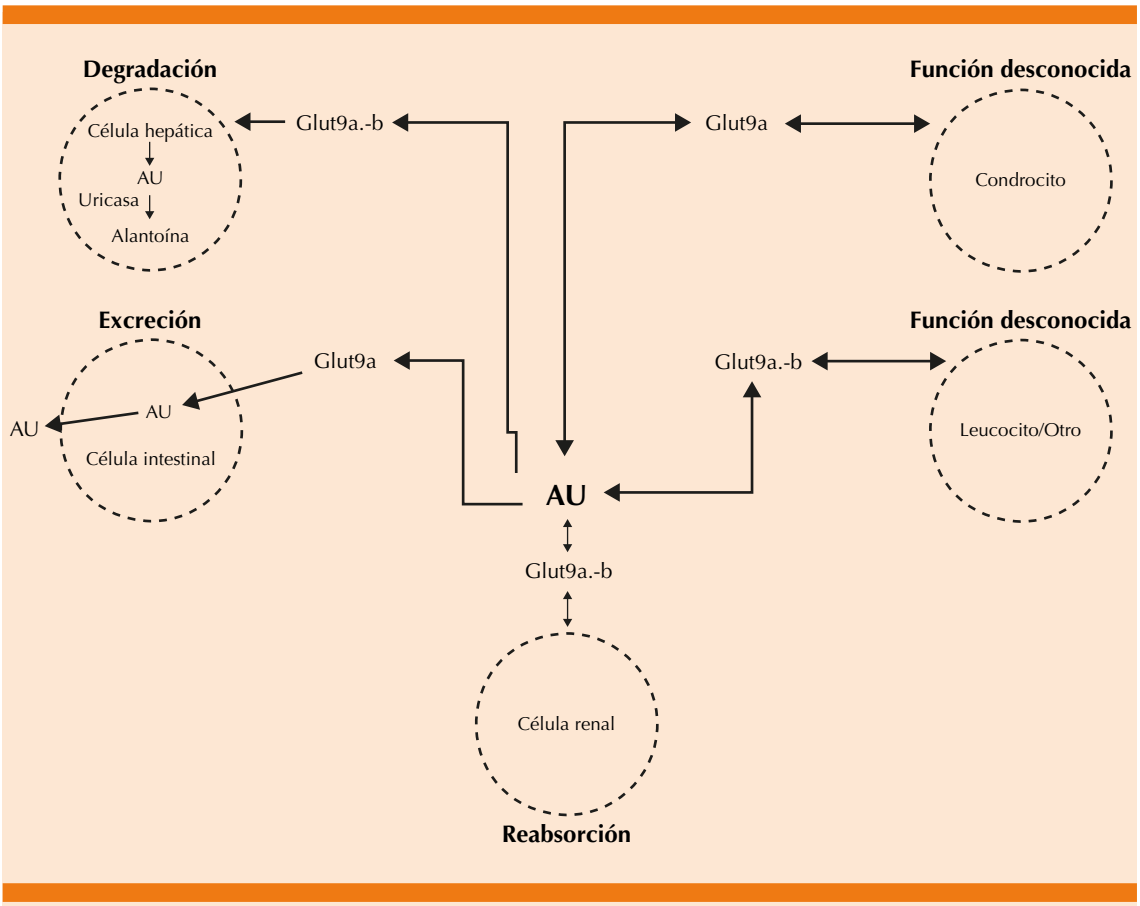

Figura 3. Expresión y función de Glut-9. El transportador Glut-9 juega un papel importante en el control de la homeostasia del urato en varios órganos.

el ácido úrico en plasma se debe a incremento en su aclaramiento renal. La hipouricemia es también un dato importante para el diagnóstico del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).[11] Además, medicamentos como la benzbromarona, probenecid, ácido salicílico y medio de contraste pueden causar hipouricemia al inhibir la absorción de ácido úrico en los túbulos renales.[12]

La hipouricemia renal primaria es una mutación genética conocida como hipouricemia renal hereditaria. Se divide en dos tipos de acuerdo con el gen mutado.

El tipo 1 es causado por mutaciones en la familia de portadores de soluto 22 (transportador de aniones orgánicos/catión), miembro 12 (SLC22A12), mientras que el tipo 2 (RHUC2) es causado por mutaciones en la familia de portadores de soluto 2, miembro 9 (Gen SLC2A9). URAT1 se expresa en la membrana luminal de las células tubulares proximales. El urato se transporta a través de URAT1 mediante la membrana apical de las células tubulares proximales. La alteración mutacional de SLC22A12 es la que ocasiona hipouricemia renal familiar. Se han descrito mutaciones en el gen SLC22A12 en pacientes japoneses que padecen

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195

hipouricemia renal. Las mutaciones en este gen también se han descrito en familias israelíes de origen iraquí.[13-16]

El transportador GLUT9 se identificó como otro transportador de urato de alta capacidad, se considera el principal regulador de las concentraciones de urato en humanos. Es un transportador de ácido úrico dependiente de voltaje ubicado en células epiteliales tubulares renales. Participa en la reabsorción de ácido úrico en el riñón. GLUT9 es codificado por SLC2A9, por lo que una mutación del gen SLC2A9 puede conducir a una excreción más alta o más baja de ácido úrico, que puede causar hipouricemia o hiperuricemia que recientemente se ha asociado por hipouricemia familiar.[17,18]

ESTUDIOS CLÍNICOS

Nam Son y colaboradores evaluaron las concentraciones séricas de ácido úrico en 30,000 personas. La prevalencia de hipouricemia fue del 4.4% en pacientes hospitalizados y del 0.53% en pacientes ambulatorios, con prevalencia general del 1.39%, las causas de hipouricemia en este estudio fueron: neoplasias sólidas, neoplasias hematológicas, diabetes mellitus y fármacos, como alopurinol, bloqueadores del receptor de angiotensina II, ácido acetilsalicílico, febuxostat y warfarina; sin embargo, en el 46% de los pacientes no se encontró ninguna causa evidente asociada con la disminución sérica de ácido úrico.[19]

Kuwabara realizó un estudio retrospectivo que incluyó aproximadamente a 90,000 pacientes en un periodo de seis años, la prevalencia de hipouricemia fue del 0.58%. Ésta fue mayor en mujeres que en hombres. En los sujetos con hipouricemia, la tasa de urolitiasis y enfermedad renal crónica fue del 1.2 y 2.3%, respectivamente. Los hombres con hipouricemia tuvieron nueve veces más frecuencia de enfermedad renal previamente documentada que los sujetos sin hipouricemia.[20]

Wakasugi y su grupo, en un estudio de cohorte, transversal, que utilizó datos del sistema de control y evaluación de salud de Japón en 2008, y en el que incluyeron 200,000 individuos, se demostró que la prevalencia de hipouricemia fue del 0.6%. La prevalencia de hipouricemia disminuyó con la edad en las mujeres, pero no en los hombres. La hipouricemia se asoció con disminución de la función renal en los hombres, pero no en las mujeres.[21]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ácido úrico es uno de los antioxidantes más importantes en el plasma humano, se correlaciona positivamente con la esperanza de vida en primates. La hipouricemia se vincula con mayor riesgo de enfermedades ateroscleróticas y cáncer, debido a la disminución del potencial antioxidante. Los escenarios clínicos asociados con la disminución en las concentraciones séricas de ácido úrico son urolitiasis, enfermedad renal e insuficiencia renal aguda relacionada con ejercicio extenuante. La hipouricemia es un predictor de la disminución de la función renal.[21,22]

Sugihara y colaboradores evaluaron la función endotelial de 26 pacientes con hipouricemia y 13 sujetos control sanos, evidenciando que los pacientes con hipouricemia por mutaciones en los transportadores, principalmente SCL22A12 (URAT1), tenían disfunción endotelial.[23] Se ha mostrado que la hipouriciemia es marcador temprano de disfunción renal en enfermos con diabetes. De esta manera, las manifestaciones clínicas más frecuentes de la hipouricemia son disfunción endotelial, litiasis renal y enfermedad renal.[5,24,25]

CONCLUSIONES

La hipouricemia es una entidad que va mas allá de una mera curiosidad clínica, representa un marcador de lesión renal que debe evaluarse de manera integral con base en su complejo sustrato genético y bioquímico, de lo que dependerá su interpretación, manejo y seguimiento adecuados.

REFERENCIAS

1. Praetorius E, Kirk JE. Hypouricemia: With evidence for tubular elimination of uric acid. J Lab Clin Med 1950; 35:865-868.
2. Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman U, De Vries A. Hypouricemia, hypercalciuria, and decreased bone density. A new hereditary syndrome. Purine Metabolism in Man. Springer US 1974; 717-721.
3. Mount DB, Kwon CY, Zanid-Nejad K. Renal urate transport. Rheums Dis Clin N Am 2006; 32: 313-331. doi: 10.1016/j.rdc.2006.02.006.
4. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol 2016; 213: 8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
5. Esparza-Martin N, Garcia Nieto V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. Nefrologia 2011; 31: 44-50. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588.
6. Sperling O, Scriver CR, Beaudet AL, Sky WS, Valle D. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill 1989; 6: 2605-2619.
7. Ramsdell CM, Kelley W. The clinical significance of hypouricemia. Ann Intern Med 1973; 78: 239-422. doi: 10.7326/0003-4819-78-2-239.
8. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, Ichida K, Hosoyamada M, Taylor J, Marinaki A. Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011; 30: 1112-1116. doi: 10.1080/15257770.2011.611483.
9. Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, Payen C, Dupuy O, Ducorps M, Bauduceau B. Hereditary xanthinuria, rare cause of hypo-uric acidemia. 2 cases. Presse Med 1998; 27: 661-663.
10. Garcia-Amorin Z, Perez-Mendez C, Perez-Garcia I, Alonso-Bernardo L, Ramos-Polo E, Lopez-Sastre J, et al. Hypouricemia and cellular immunodeficiency associated with purine-nucleoside phosphorylase deficiency. An Esp Pediatr 1991; 34: 472-474.
11. De Coek NM. Serum urate and urate clearance in diabetes mellitus. Australas Ann Med 1965; 14: 205-209.
12. Passeron A, Blanchard A, Capron L. Hypo-uricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: A prospective study. Rev Med Interne 2010; 31: 665-669. doi: 10.1016/j.revmed.2010.05.001.
13. Eraly SA, Vallon V, Rieg T, Gangoiti JA, Wikoff WR, Siuzdak G, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. Physiol Genomics 2008; 33: 180-192. doi: 10.1152/physiolgenomics.00207.2007.
14. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002; 417: 447-452. doi: 10.1038/nature742.
15. Hamajima N, Okada R, Kawai S, Hishida A, Morita E, Yin G, Asai Y. Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. Mol Genet Metab 2011; 103: 378-382. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.001.
16. Dinour D, Bahn A, Ganon L. URAT1 mutations cause renal hypouricemia type 1 in Iraqi Jews. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2175-2181. doi: 10.1093/ndt/gfq722.
17. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, Usala G, Mulas A, Bandinelli S. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. PLoS Genet 2007; 3: 194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194.
18. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. Nat Genet 2008; 40: 437-442. doi: 10.1038/ng.106.
19. Son CN, Kim JM, Kim SH, Cho SK, Choi CB, Sung YK, et al. Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital. Korean J Intern Med 2016; 31 (5): 971. doi: 10.3904/kjim.2015.125.
20. Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, Hamada T, Miyazaki S, Mizuta E, et al. Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large scale cross-sectional study in Japan. Plos One 2017; 27: 12. doi: 10.1371/journal.pone.0176055.
21. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. Am J Nephrol 2015; 41: 138-146. doi: 10.1159/000381106.
22. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: A prospective cohort study. PLoS One 2015; 10.2: e0118031. doi: 10.1371/journal.pone.0118031.
23. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. Circ J 2015; 79: 1125-1132. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267.
24. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. Am J Nephrol 1990; 10: 115-122. doi: 10.1159/000168065.
25. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hiperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. Eur J Clin Invest 2001; 31: 318-321. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00812.x.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (2): 397-408.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

Hiponatremia para principiantes

Hyponatremia for beginners.

Raúl Mellado-Orellana,[1] Diana Sánchez-Herrera,[1] Axel Deschamps-Corona,[1] Juan Carlos Núñez-Hernández,[1] Enrique Juan Díaz-Greene,[2] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber[3]

Resumen

La hiponatremia es una afección frecuente con diversas manifestaciones y causas, por lo que es importante establecer el diagnóstico para asegurar que su abordaje terapéutico es el adecuado y evitar así complicaciones, para lo cual será de utilidad seguir los pasos establecidos para tratar al paciente que la manifieste.

PALABRAS CLAVE: Hiponatremia; diagnóstico.

Abstract

Hyponatremia is a frequent clinical entity that has a diversity of manifestations and causes, so it is important to establish the diagnosis to ensure that its therapeutic approach is adequate thus avoiding complications, for which it will be useful to follow the established steps to treat the patient presenting it.

KEYWORDS: Hyponatremia; Diagnosis.

[1] Residente de Medicina interna.
[2] Profesor titular de medicina interna.
[3] Profesor adjunto de medicina interna.
Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 14 de abril 2020

Aceptado: 6 de julio 2020

Correspondencia
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mellado-Orellana R, Sánchez-Herrera D, Deschamps-Corona A, Núñez-Hernández JC, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Hiponatremia para principiantes. Med Int Mex 2022; 38 (2): 397-408.

ANTECEDENTES

La hiponatremia, definida como concentraciones séricas de sodio (Na^+) menores a 135 mEq/ L o 135 mmol/ L, es el desequilibrio hidroelectrolítico más común encontrado en la práctica clínica.[1,2] Ocurre en el 15 al 30% de los pacientes hospitalizados.[1,3,4,5]

Este trastorno hidroelectrolítico, como su nombre lo indica, es una alteración principalmente del balance hídrico relacionado normalmente con un exceso relativo de agua corporal comparado con el contenido total de Na^+ y K^+.[1,4,5] Se asocia normalmente con alteraciones del eje hormonal que controla el balance hídrico, por ejemplo, la vasopresina o la hormona antidiurética.[1,3,5]

Se asocia con incremento en el riesgo de osteoporosis, estancia intrahospitalaria en pacientes con múltiples afecciones, alta morbilidad y mortalidad.[1,2]

Puesto que el tema de hiponatremia siempre ha sido difícil de comprender por múltiples causas desde su fisiopatología, diagnóstico, clínica, clasificación y tratamiento, este artículo está enfocado para entender de manera sencilla el abordaje diagnóstico y tratamiento de pacientes con hiponatremia. Que si bien, como se mencionó, ocurre en un gran porcentaje de pacientes hospitalizados, no siempre se tiene una noción completa de todos los factores que influyen en este trastorno hídrico.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender la fisiopatología, clasificación y tratamiento de la hiponatremia, es importante diferenciar los conceptos de osmolaridad. La osmolaridad medida se define como la concentración total de solutos medidos en una unidad de agua expresados como mOs/L, independientemente de si estos osmoles pueden o no atravesar membranas celulares.[1] Esta osmolaridad normalmente se obtiene del resultado del laboratorio clínico. La osmolaridad efectiva o tonicidad se refiere al número de osmoles que contribuyen al movimiento del agua a través de los compartimientos intracelular y extracelular.[6] La osmolaridad calculada toma en cuenta la concentración de BUN (*blood urea nitrogen*). Solo los solutos efectivos pueden crear gradientes osmóticos, condicionando movimiento del agua entre estos compartimientos.[1,6]

La osmolaridad efectiva entonces se calcula de la siguiente manera:

Fórmula 1

$$2(Na^+) + k^+ + \frac{\text{Glucosa}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2.8}$$

Fórmula 2

La osmolaridad sérica se calcula con la siguiente fórmula:

$$2(Na^+) + k^+ + \frac{Glucosa}{18} + \frac{BUN}{2.8}$$

Las concentraciones elevadas de urea pueden aumentar la osmolaridad total. Sin embargo, la urea no es un soluto osmóticamente activo y no contribuye al movimiento del agua entre compartimentos. Por lo que de forma estricta debe utilizarse siempre la osmolaridad efectiva para clasificar la hiponatremia.[1]

La depleción de volumen sin importar el déficit de Na^+ corporal total estimula la secreción de vasopresina condicionando retención hídrica a pesar de existir hipotonicidad, puesto que desde el punto de vista circulatorio, lo principal es preservar el volumen intravascular.[1,3]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

CLÍNICA

La manifestación clínica abarca un espectro clínico tan amplio que puede variar desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con riesgo de muerte (**Cuadro 1**).[1,4,6] Los síntomas graves son causados por edema cerebral y aumento en la presión intracraneal. Estos síntomas normalmente ocurren cuando la hiponatremia se desarrolla en menos de 48 horas (aguda), tiempo que tarda el cerebro en adaptarse a los cambios osmóticos.[1-4]

En la práctica clínica la distinción entre el tiempo de evolución agudo o crónico es difícil. Si la hiponatremia no puede clasificarse según el tiempo de evolución, debe considerarse crónica a menos que existan razones obvias para pensar lo contrario, como la existencia de síntomas severos.[1-4]

Para abordar a la hiponatremia debemos descartar causas de pseudohiponatremia, que se debe a un resultado de laboratorio anormal cuando existen altas concentraciones de lípidos o proteínas séricas (mieloma múltiple) con osmolaridad normal.[1,5,6,7]

En la mayoría de los casos, la hiponatremia refleja baja osmolaridad efectiva (hipotonicidad), lo que causa síntomas de edema celular por el paso de líquido extracelular (intravascular) al intracelular por mayor concentración de solutos en este espacio.[1,2,4,6]

Cuadro 1. Clasificación de los síntomas de hiponatremia[1,4,6]

Severidad	Síntomas
Moderadamente sintomática	Náusea sin vómito Confusión Cefalea Calambres
Gravemente sintomática	Vómito Alteraciones cardiorrespiratorias Somnolencia Crisis convulsivas Letargia Coma

Cuando ocurren casos de hiponatremia isotónica o hipertónica, existe aumento en las concentraciones de otros osmoles efectivos aparte del sodio, como la glucosa, manitol o glicina (utilizada para las bolsas de irrigación urológica).[1,2,6,8] Por ello deben corregirse las concentraciones de sodio sérico con base en la glucosa plasmática. La corrección de Na^+ para glucosa va de 1.4 a 2.4 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa sérica por arriba de 100 mg/dL.[1,6,7,9]

En un estudio realizado por Hillier y colaboradores en 1999, se sugiere que el factor de corrección de sodio para hiperglucemia en pacientes con más de 400 mg/dL debe de ser de 2.4 mEq/L, puesto que correlaciona mejor con las concentraciones reales.[10,11] **Cuadro 2**

Ejemplo: Paciente masculino de 40 años de edad con sodio sérico de 105 mEq/L y glucosa plasmática de 687 mg/dL.

Na^+ corregido: Na^+ medido + [(0.024) x (Glu_r mg/dL – 100 mg/dL)]

Na^+ corregido: 105 mEq/L + [(0.024) x (687mg/dL – 100 mg/dL)]

Na^+ corregido: 105 mEq/L + [(0.024) x (587)]

Na^+ corregido: 105 mEq/L + [14.08]

Na^+ corregido: 119 mEq/L

Las causas más comunes de hiponatremia son el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD), polidipsia, hipovolemia y causas asociadas con hiperaldosteronismo secundaria, como insuficiencia cardiaca, sín-

Cuadro 2. Factor de corrección de sodio para hiperglucemia[11]

Glucosa sérica < 400 mg/dL	Na^+ medido + [(0.016) x (Glu_r mg/dL – 100 mg/dL)]
Glucosa sérica > 400 mg/dL	Na^+ medido + [(0.024) x (Glu_r mg/dL – 100 mg/dL)]

Glu_r: glucosa real.

drome nefrótico y cirrosis hepática.[4,5] Algunas de las causas de pérdidas extrarrenales de Na^+ son: diarrea, fibrosis quística, administración de diuréticos, insuficiencia suprarrenal (sobre todo secundaria), cerebro perdedor de sal e hipotiroidismo.[1,5,6,7] Otras causas también descritas son el consumo de 3,4-metilenedioximetanfetamina, mejor conocido por su abreviatura MDMA o éxtasis, haloperidol, oxitocina y ciclofosfamida.[2,5,7]

En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la ausencia de producción de adenocorticotropo desde el hipotálamo resulta en baja producción de cortisol a nivel suprarrenal, que, en condiciones normales, suprime la liberación de hormona antidiurética en el hipotálamo, condicionando retención hídrica parecida a la secreción inadecuada de hormona antidiurética.[1,5]

El hipotiroidismo, aunque citado por múltiples algoritmos, raramente causa hiponatremia.[1,2,6] En un estudio de 2006 por Warner y colaboradores se observó que las concentraciones de Na^+ disminuían 0.14 mEq/L por cada 10 mU/L de elevación en la hormona estimulante de tiroides (TSH).[1] Otro estudio más reciente de 2015 realizado por Pantalone e Hatipoglu concuerda con el hipotiroidismo como causa de hiponatremia solo en los casos severos, como el coma mixedematoso (TSH > 50 mU/L).[12]

La hiponatremia hiposmolar (hipotónica) con adecuado volumen extracelular (intravascular) es causada por el incremento absoluto del agua corporal total secundario a alteración en la excreción renal de agua libre, ya sea por SIHAD o secundaria a un consumo bajo de solutos más un consumo alto de agua.[1,8]

La cantidad de agua que los riñones pueden eliminar día a día depende de la cantidad de solutos que pueden eliminar y, por tanto, depende del consumo de los mismos. Según la capacidad de los riñones para diluir la orina se necesitan entre 50 y 100 mmol de solutos (urea o sal) a nivel tubular para eliminar 1 L de agua corporal.[1,6]

CLASIFICACIÓN

A manera de resumen podemos clasificar a la hiponatremia según su severidad, tiempo de evolución, síntomas, tonicidad (osmolaridad efectiva), estado clínico de volumen y actividad de hormona antidiurética.[1,4] **Cuadro 3**[1,4]

Es importante saber que si existe una osmolaridad medida, dada por el laboratorio, menor a

Cuadro 3. Clasificación de la hiponatremia[1,4]

Severidad	Leve: 130-135 mEq/L Moderada: 125-129 mEq/L Profunda: < 125 mEq/L
Tiempo de evolución	Aguda: < 48 h Crónica: > 48 h
Síntomas	Moderadamente sintomática Severamente sintomática
Tonicidad	Hiposmolar: < 275 mOsm/L Isosmolar: 275-295 mOsm/L[7] Hiperosmolar: > 296 mOsm/L
Volumen circulante	Hipovolémica Euvolémica Hipervolémica
Actividad de ADH	Con actividad de ADH: osmolaridad urinaria > 100 mOsm/L Sin actividad de ADH: osmolaridad urinaria < 100 mOsm/L

ADH: hormona antidiurética.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

275 mOsm/L la hiponatremia debe considerarse hipotónica porque la osmolaridad efectiva nunca puede ser mayor a la osmolaridad medida.[1,4]

Sin embargo, debemos tomar en cuenta que no existe un 100% de precisión al momento de clasificar la hiponatremia porque los diagnósticos diferenciales son difíciles.[1,2,5,6,7]

En la hiponatremia causada principalmente por exceso en el consumo de agua, la actividad de la hormona antidiurética está suprimida, lo que condiciona disminución en la osmolaridad urinaria (< 100 mOsm/L) en un intento de excretar este exceso de líquido. En contraste, en los casos donde la actividad de la hormona antidiurética está activa, la osmolaridad urinaria normalmente excede la osmolaridad sérica (**Cuadro 4**).[1-5,7] Esto condiciona un área gris de entre 101 y 295 mOsm/L según la osmolaridad sérica, en donde no podemos estar seguros de la existencia o no de la actividad de la hormona antidiurética, aunque se asume.[1]

DIAGNÓSTICO

En la **Figura 1** se presenta de forma esquematizada una forma de iniciar el abordaje diagnóstico para los pacientes con hiponatremia.[1,2,8]

La secreción de vasopresina en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, descrito por primera vez por Schwartz en 1967, ocurre independientemente de la osmolaridad efectiva o el volumen circulante.[2,4] El efecto antidiurético produce hiponatremia progresiva y una osmolaridad urinaria inapropiadamente alta (más de 100 mOsm/L).[1,4,7,13] **Cuadro 5**

Tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

- Restricción hídrica como tratamiento de primera línea con variedad en el tiempo de duración según la causa y calculada con la relación de electrólitos urinarios con electrólitos séricos.[4,5,13]
- Incrementar la ingesta vía oral de solutos a base de urea a dosis de 0.25-0.50 g/kg/día o una combinación de diuréticos de asa a dosis bajas más cloruro de sodio (3 g de sal 3 veces al día).[1,2,4,6,13]

La relación de los electrólitos urinarios con los electrólitos séricos indica una orina con una concentración elevada de solutos (alta actividad de hormona antidiurética) si el resultado

Cuadro 4. Diagnósticos diferenciales con diferentes osmolaridades urinarias[3,4]

Osmolaridad urinaria	
> 100 mOsm/L	**< 100 mOsm/L**
Hiponatremia hipovolémica • Depleción de sal • Cerebro perdedor de sal • Insuficiencia suprarrenal	Hiponatremia hipovolémica • Administración reciente de diuréticos
Hiponatremia euvolémica • Secreción inapropiada de hormona antidiurética	Hiponatremia euvolémica • Potomanía (cerveza) • Hiponatremia inducida por ejercicio • Polidipsia primaria

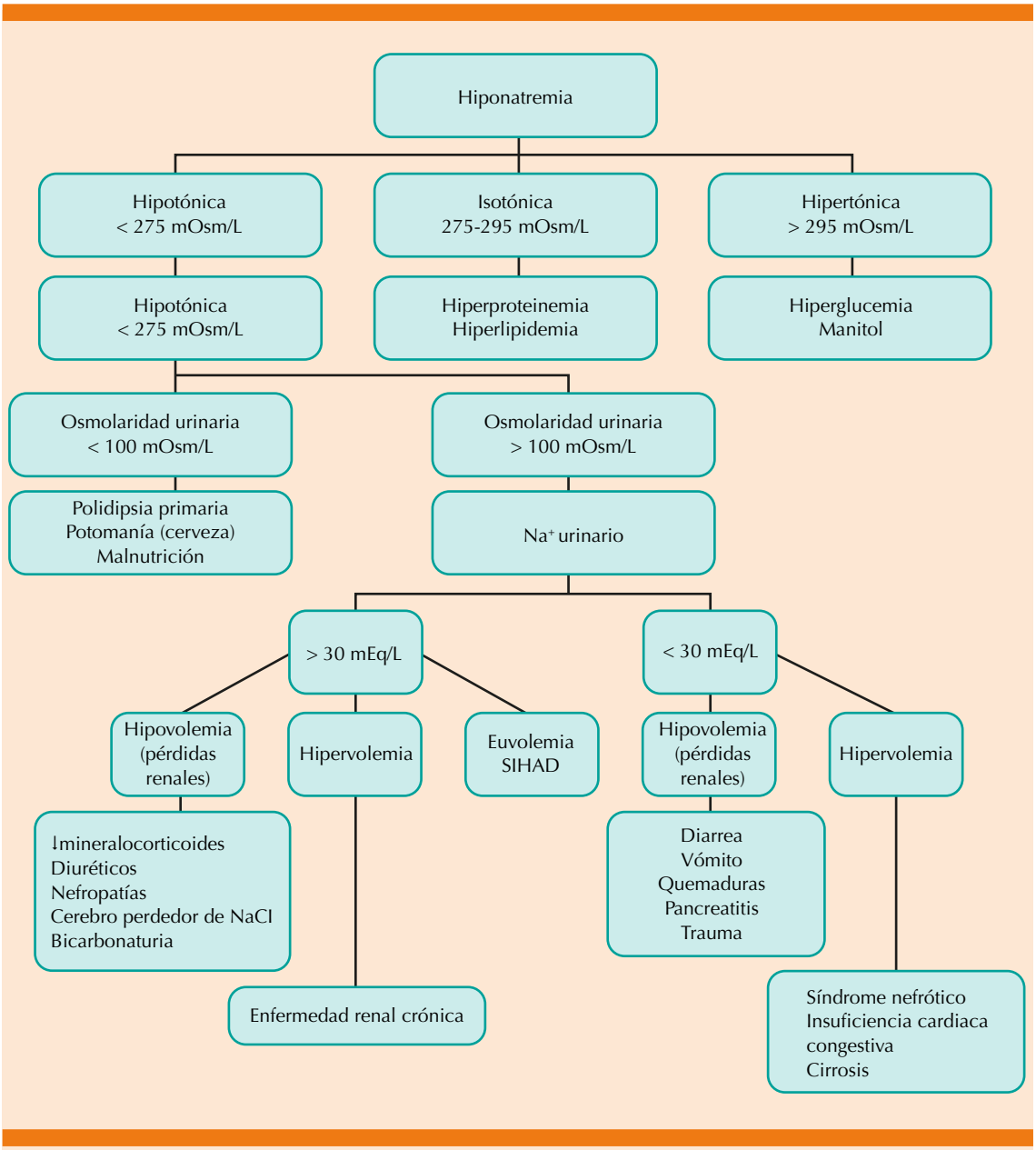

Figura 1. Abordaje diagnóstico inicial de hiponatremia.

es mayor a 1 condicionando exacerbación de la hiponatremia y una orina muy diluida con baja concentración de solutos si el resultado es menor a 1 (**Cuadros 6 y 7**). Esta relación puede calcularse con la siguiente fórmula:[2,5]

Fórmula 3:

$$\text{Relación de electrólitos urinarios con electrólitos séricos} = \frac{UNa^+ + UK^+}{SNa^+}$$

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de la secreción inapropiada de hormona antidiurética[1,4,7,13]

Criterios esenciales
• Osmolaridad plasmática efectiva < 275 mOm/kg
• Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/L
• Euvolemia clínica
• Sodio urinario > 30 mmol/L con una dieta normosódica y adecuada en líquidos
• Ausencia de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o enfermedad renal
• Ausencia de efecto con diuréticos
Criterios confirmatorios
• Ácido úrico sérico < 4 mg/dL
• Urea sérica < 21.6 mg/dL o BUN < 10 mg/dL
• Falla en la corrección de hiponatremia tras la administración de solución salina al 0.9%
• FeNa > 0.5%
• FeUre > 55%
• FeAcU > 12%
• Corrección de hiponatremia tras restricción hídrica

FeNa: fracción excretada de sodio; FeUre: fracción excretada de urea; FeAcU: fracción excretada de ácido úrico; BUN: nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen*).[1,4,7,13]

Cuadro 6. Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética[2,3,4]

Afecciones pulmonares
• Neumonía
• Tuberculosis
• Asma
• Aspergilosis
• Ventilación con presión positiva
Enfermedades malignas
• Cáncer de pulmón
• Adenocarcinoma de estómago
• Linfomas
Enfermedades del sistema nervioso central
• Hemorragias
• Hematomas
• Traumatismo craneoencefálico
• Psicosis

Cuadro 7. Fármacos de causan síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética[2,3,4,7,8]

Carbamazepina
Vincristina
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
MDMA
Ifosfamida
Antipsicóticos
Narcóticos
AINEs
Ciclofosfamida
Desmopresina
Oxitocina
Inhibidores de la MAO
Metoclopramida
Fenitoína

MDMA: 3,4-metilendioxi-n-metanfetamina (éxtasis); AINEs: antinflamatorios no esteroides; MAO: monoamino oxidasa.

En donde UNa^+ es el sodio urinario, UK^+ es el potasio urinario y SNa^+ es el sodio sérico. Se recomienda una restricción hídrica de 1000 mL al día cuando la relación es menor a 0.5; 500-700 mL al día cuando la relación se encuentra entre 0.5 y 1 y menor de 500 mL al día más cápsulas de sal, diuréticos de asa, urea o vaptanos cuando la relación es mayor a 1.[2-5,13] **Cuadro 8**

Esta restricción hídrica es efectiva hasta en un 59% de los pacientes. Algunos de los predictores de mala respuesta a esta restricción es sodio uri-

Cuadro 8. Restricción hídrica con base en la relación de electrólitos urinarios con electrólitos séricos[13]

Relación de electrólitos urinarios con electrólitos séricos	Restricción hídrica recomendada
> 1	< 500 mL/día
» 1	500-700 mL/día
< 1	< 1000 mL/día

nario mayor a 130 mEq/L y osmolaridad urinaria mayor a 500 mOsm/L.[5]

Existe evidencia de que los médicos en formación tienen mejor desempeño diagnóstico en comparación con médicos de más edad al momento de clasificar el estado hídrico del paciente cuando utilizan algoritmos que contienen la evaluación de la osmolaridad y el sodio urinario.[4,5]

Los riñones responden a los estados de hipovolemia por un bajo flujo arterial efectivo con retención de Na^+ para expandir el volumen intravascular, aunque un Na^+ urinario menor a 30 mEq/L puede encontrarse en el contexto de hiponatremia hipovolémica (sangrado masivo) o hipervolémica (insuficiencia cardiaca con bajo gasto cardiaco que condiciona bajo flujo renal efectivo).[4,5,7] Un sodio urinario mayor a 30 mEq/L es consistente con pérdidas renales de sodio, lo que puede ocurrir en el contexto de déficit de mineralocorticoides, cerebro perdedor de sal, administración reciente de diuréticos (tiazidas), glucosuria o alcalosis metabólica.[2,4,7] En el caso de alcalosis metabólica un cloro urinario menor de 30 mEq/L orienta a depleción de volumen extracelular (intravascular).[7,14]

Deben tenerse en cuenta tres aspectos importantes: *1)* el sodio urinario siempre estará bajo en pacientes con dietas bajas en sodio, *2)* la administración reciente de diuréticos alterará el resultado del sodio urinario y *3)* los pacientes con enfermedad renal crónica son menos capaces de reabsorber sodio.[5]

TRATAMIENTO

Podemos clasificar el tratamiento según la gravedad de los síntomas, el tiempo de evolución o el volumen circulante y la causa de la hiponatremia.[3]

Hiponatremia gravemente sintomática

- Administrar 150 mL de solución salina al 3% en infusión para 20 minutos hasta conseguir el aumento de 5 mEq/L en el Na^+ sérico o 1-2 mL/kg/h de solución salina al 3%.[1,2,4,5,8,13]
- Valorar las concentraciones de Na^+ sérico después de cada infusión (cada 20 minutos).[1]
- Limitar el incremento del Na^+ sérico a un total de 8 a 10 mEq/L en las primeras 24 horas y 8 mEq/L los siguientes días, teniendo como meta un Na^+ sérico de 130 mEq/L.[1,5,6,8] Tomar como meta los 8 mEq/L en las primeras 24 horas si los pacientes tienen alto riesgo de síndrome de mielinolisis pontina (por ejemplo: pacientes con hipocalemia, alcoholismo, malnutrición, hiponatremia crónica, sodio sérico < 105 mEq/L o enfermedad hepática).[2-5]
- Suspender la infusión de solución salina hipertónica al 3% si los síntomas han disminuido, la concentración sérica aumenta 10 mEq/L en menos de 24 horas o se llega a la meta de 130 mEq/L (lo primero que ocurra primero).[1,4,6,13]

Hiponatremia moderadamente sintomática o hiponatremia crónica

- Suspender medicamentos que puedan propiciar el desequilibrio hidroelectrolítico.[1,7]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

- Restricción hídrica para evitar sobrecarga de volumen utilizando la relación de electrólitos urinarios con electrólitos séricos.[1,5,13]
- No se recomienda la corrección de sodio con soluciones hipertónicas por el solo hecho de corregir las concentraciones de Na^+.[1] En estos pacientes crónicos un incremento abrupto en la osmolaridad efectiva (tonicidad) extracelular puede producir mielinolisis pontina.[4,5,6]
- En pacientes con hiponatremia profunda y crónica las metas de corrección son las mismas. Menos de 10 a 12 mEq/L en las primeras 24 horas y menos de 8 mEq/L los siguientes días.[1,2]
- Valorar concentraciones séricas de sodio cada 6 h hasta que las concentraciones séricas se hayan estabilizado.[1,2,5]

Para preparar una solución salina al 3% se requieren únicamente conocimientos básicos en matemáticas para resolver un problema de proporcionalidad (regla de tres), teniendo en cuenta los siguientes puntos:

1. 1000 mL de solución salina al 0.9% contienen 154 mEq de cloruro de sodio (NaCl).
2. 10 mL de solución salina al 17.7% contienen 30 mEq de cloruro de sodio (NaCl). Esta presentación de solución salina se conoce comúnmente como ámpulas de hipertón.

Entonces, para preparar una solución salina de 1000 mL al 3% necesitamos primero conocer los mEq de cloruro de sodio que se necesitan para llevar dicha solución a esa concentración (regla de tres #1; **Cuadro 9**).

Cuadro 9. Regla de tres #1 (3% x 154 mEq)/0.9% = 513.333 mEq en 1000 mL

Porcentaje de concentración	mEq
0.9	154
3	513.333

Si utilizamos una solución salina al 0.9% para convertirla al 3% es necesario restarle los mEq que ya contiene la solución salina al 0.9% (154 mEq en 1000 mL) a los mEq finales de la solución salina al 3% (513.33 mEq en 1000 mL): 513.33 mEq – 154 mEq = 359.333 mEq.

Estos 359.333 mEq de cloruro de sodio restantes deben agregarse a los 1000 mL de solución salina al 0.9% por medio de ámpulas de hipertón, por lo que necesitamos realizar otra relación de proporcionalidad (regla de tres #2 y #3). **Cuadros 10 y 11**

Por tanto, y finalmente, para preparar una solución salina de 1000 mL al 3% a partir de una solución salina de 1000 mL al 0.9% necesitaremos agregarle 12 ámpulas (11.9777) de 10 mL de solución salina al 17.7% o 12 ámpulas hipertón. **Cuadros 12 y 13**

Cuadro 10. Regla de tres #2, 359.333 x 10/30 = 119.777 mL

mEq	mL
30	10
359.333	119.777

Cuadro 11. Regla de tres #3, 119.777 x 1/10 = 11.9777 ámpulas de hipertón (solución salina al 17.7%)

Mililitros	Número de ámpulas de hipertón
10	1
119.777	11.9777

Cuadro 12. Formas de preparación de solución salina al 3%

1000 mL de solución salina al 0.9% + 12 ámpulas de cloruro de sodio al 17.7%
500 mL de solución salina al 0.9% + 6 ámpulas de cloruro de sodio al 17.7%
250 mL de solución salina al 0.9% + 3 ámpulas de cloruro de sodio al 17.7%

Debe tomarse en cuenta también que la hipocalemia, si está presente, contribuye de forma leve a la hiponatremia.[1,2,6]

Existe una fórmula para calcular el cambio de 1mEq/L de Na^+ sérico dependiendo de la concentración de sodio infundido en las soluciones utilizadas, llamada fórmula de Adrogué-Madias.[1,3,5,6,13]

Fórmula 4:

$$\Delta Na^+ = \frac{(Na^+ \, infundido) - (Na^+ \, sérico)}{(ACT) + 1}$$

ΔNa^+: Cambio de sodio sérico por cada litro de solución a una determinada concentración; ACT: agua corporal total. El agua corporal total se calcula como una fracción del peso corporal total. La fracción para pacientes hombres no ancianos es de 0.6, la fracción para pacientes mujeres es de 0.5 y la fracción para pacientes ancianos, sin importar el sexo es de 0.45.[1]

Ejemplo: paciente masculino de 40 años de edad con peso de 70 kg y sodio sérico de 105 mEq/L. Na ideal de 115 mEq/L (no más de 10 mEq/L en 24 h), agua corporal total (ACT) de 42 y Na^+ infundido de 513 mEq de una solución salina de 1000 cc al 3%.

$$\Delta Na^+ = \frac{(513mEq) - (105mEq)}{(42) + 1}$$

$$\Delta Na^+ = \frac{408mEq}{43}$$

$$\Delta Na^+ = 9.48mEq$$

Esto significa que por cada 1000 cc de solución salina al 3% el sodio sérico subirá aproximadamente 9.48 mEq. Ahora, para calcular la velocidad de infusión de esta solución habrá que utilizar la siguiente fórmula:[13]

Fórmula 5:

$$Volumen \, a \, infundir \, /h = \frac{[\Delta Na^+ \, sérico] \, deseado}{\Delta Na^+ \, x \, L \, de \, sol.infundido}$$

En donde el $\Delta Na^+ \, sérico$ se refiere a los mEq de Na^+ que se desean corregir. En este caso serían 10 mEq permitidos en 24 horas para corregir el sodio de 105 a 115 mEq/L y donde el $\Delta Na^+ \, x \, L \, de \, sol.infundido$ es el resultado de la fórmula de Adrogué, 9.48 mEq/L de solución salina al 3%.

$$Volumen \, a \, infundir \, /h = \frac{10 \, mEq \, de \, Na^+}{9.48 \, mEq \, de \, Na^+ \, /L}$$

$$Volumen \, a \, infundir \, /h = 1.05 \, L$$

El resultado de 1.05 L o 1050 mL de solución salina al 3% tendrá que infundirse en un tiempo de 24 horas a una velocidad de 43.75 mL/h para corregir 10 mEq de sodio sérico sin riesgo de producir mielinolisis pontina.

Es interesante saber que el límite de corrección de sodio en 24 horas ha cambiado a través de los años, volviéndose más conservador en comparación con 1985, 1990 y 1998, años en que se sugería una corrección de no más de 15 o 20 mEq/L en 24 horas.[15]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

Cuadro 13. Comparación de las guías europeas y americanas[5]

Tema	Guías de Estados Unidos	Guías europeas
Hiponatremia aguda o sintomática	-Síntomas graves: 100 mL de solución salina al 3% en bolo para 10 minutos x 3 veces, según sea necesario -Síntomas moderados: Solución salina al 3% calculada de 0.5-2 mL/kg/h en infusión continua	-Síntomas graves: 150 mL de solución salina al 3% en bolo para 20 minutos x 2-3 veces, según sea necesario -Síntomas moderados: 150 mL de solución salina al 3% en bolo para 20 minutos, dosis única
Hiponatremia crónica-secreción inadecuada de hormona antidiurética	-Primera línea: restricción hídrica -Segunda línea: demeclociclina, urea, vaptanos	-Primera línea: restricción hídrica -Segunda línea: urea, diuréticos de asa + NaCl oral -No recomiendan la administración de litio o demeclociclina
Hiponatremia hipovolémica	-Solución isotónica (salina al 0.9%)	-Solución isotónica (salina 0.9%) -Solución cristaloide balanceada*
Hiponatremia hipervolémica	-Restricción hídrica -Vaptanos	-Restricción de líquido -No recomiendan la administración de vaptanos
Rango de corrección	-Máximo: 10-12 mEq/L por día -A partir de 8 mEq/L por día (alto riesgo de mielinolisis pontina)	-Máximo: 10 mEq/L por día
Manejo de sobrecorrección	-Si Na sérico ≥ 120 mEq/L, valorar -Si Na sérico < 120 mEq/L: iniciar agua libre o desmopresina si la corrección de Na excede 6-8 mEq/L por día	-Consultar a un experto Infusión de solución de electrólitos libre de agua (10 mL/kg) con o sin 2 µg de desmopresina IV

* Solución cristaloide balanceada: soluciones que contienen aniones débiles, disminuyendo su contenido de cloro comparado con el de la solución salina al 0.9%, ejemplo: solución Hartmann.

CONCLUSIONES

Este artículo aborda de forma muy general las principales causas de hiponatremia, pero sobre todo el correcto abordaje diagnóstico que necesita realizarse apoyándose en diferentes fórmulas y estudios de laboratorio para implementar el tratamiento correcto. La mayor parte de los pacientes que cursan con este desequilibrio hidroelectrolítico experimentan una evolución crónica, por lo que las soluciones hipertónicas y la reposición con mayor aporte de sal en la dieta no están indicadas.

REFERENCIAS

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 2014;170 (3): G1-47. doi:10.1530/EJE-13-1020.
2. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A review. J Intensive Care Med 2016; 31 (4): 223-36. doi:10.1177/0885066614566794.
3. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. Indian J Endocrinol Metab 2014; 18 (6): 760-771. doi:10.4103/2230-8210.141320
4. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Endocrinol y Nutr 2010; 57: 30-40. doi:10.1016/S1575-0922(10)70020-6
5. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. JASN 2017; 28 (5): 1340-1349. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139.
6. Adrogué H, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342 (21): 1581-9. doi: 10.1056/NEJM200005253422107.
7. Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, Elisaf MS. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. Eur J Int Med 2015: 4-7. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.022.

8. Ball SG. How I approach hyponatraemia. Clin Med (Lond) 2013; 13 (3): 291-295. doi: 10.7861/clinmedicine.13-3-291.
9. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: Evaluation and treatment. Am Fam Physician 2013; 87 (5): 337-346.
10. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med 1999; 106 (4): 399-403. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00055-8.
11. Corwell B, Knight B, Willis GC. Current diagnosis and treatment o f hyperglycemic emergencies. Emerg Med Clin North Am 2014; 32 (2): 437-52. doi:10.1016/j.emc.2014.01.004.
12. Pantalone KM, Hatipoglu BA. Hyponatremia and the thyroid: Causality or association? 2015: 32-36. doi:10.3390/jcm4010032.
13. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356 (20): 2064-72. doi: 10.1056/NEJMcp066837.
14. Reddi AS. Fluid, electrolyte and acid-base disorders: Clinical evaluation and management. Springer. 2014. doi:10.1007/978-1-4614-9083-8
15. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75 (Suppl 3): iii22-8. doi:10.1136/jnnp.2004.045906.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4163

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (2): 409-414.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4843

Algunas aportaciones médicas mexicanas a la medicina mundial

Some Mexican medical contributions to world medicine.

Guillermo Murillo-Godínez

"… La historia nos muestra que los mexicanos somos una sociedad que desconfía de las autoridades y de sí misma. Pensamos que en los demás países se toman mejores decisiones de las que nosotros tomamos, a pesar de que la realidad nos muestra que esto no es así… ¿Por qué los mexicanos tendemos a atacarnos y a devaluarnos tanto? En los libros de historia de la ciencia extranjeros el más mínimo avance de un compatriota es celebrado con bombo y platillo; en nuestro país ha habido grandes aportaciones científicas que son casi desconocidas por considerar que lo que hacemos no es importante…"[1,2]

ANTECEDENTES

Existen ya recopilaciones exhaustivas y documentadas sobre las aportaciones médicas mexicanas a la medicina mundial[a],[3,4,5] por lo que no se pretende caer en repeticiones; sin embargo, hay algunas que no aparecen en los textos citados, ya sea porque algunos las han considerado espurias, sea porque no entraron en los campos analizados o, en fin, porque ocurrieron después de la publicación de esos escritos.

El objetivo, entonces, es solo hacer una breve aportación y reflexión sobre el tema, presentando algunos casos.

LA DERMATITIS SOLAR HIPOCROMIANTE DE LATAPÍ

El Dr. José Diódoro Fernando Latapí Contreras (1902-1989) nació en la ahora llamada CDMX el 11 de octubre de 1902; sus padres fueron Fernando Latapí y Pilar Contreras. Fue "uno de los más importantes

[a] Existen también algunos capítulos aislados: Barquín CM, Méndez CF. Investigadores latinoamericanos que hicieron aportaciones a nivel internacional, en: Barquín CM, Méndez CF. Historia gráfica de la medicina. México: Méndez Editores, 2009: 381-389.

Medicina Interna. Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: 10 de octubre 2020
Aceptado: 5 de diciembre 2020

Correspondencia
Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:
Murillo-Godínez G. Algunas aportaciones médicas mexicanas a la medicina mundial. Med Int Mex 2022; 38 (2): 409-414.

dermatólogos mexicanos". Fue miembro correspondiente y honorario de muchas sociedades nacionales y extranjeras, entre las que destacan: la Sociedad Mexicana de Dermatología, la Academia Nacional de Medicina, de México, la *British Association of Dermatology*, la Academia Española de Dermatología, el Colegio Ibero Latino-americano de Dermatología, etc.; asimismo, sus publicaciones aparecieron en revistas médicas nacionales como extranjeras: International Journal of Leprosy, Archives of Dermatology, Gaceta Médica de México, etc.; presentó también ponencias en congresos nacionales e internacionales, como: V Congreso Internacional sobre Lepra (1949), XV Congreso Internacional de Dermatología (1977), XI Jornadas Médicas Nacionales (Monterrey, NL, 1968). Falleció el 28 de octubre de 1989.[6]

Con motivo del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina de México (1964), se publicó un libro (en dos tomos) conmemorativo, en el cual, Latapí e Y Ortiz escribieron el capítulo titulado: Historia de la dermatología en México, y, en las páginas 585-586 dice: "…En 1945 [Latapí] hace la descripción de una nueva entidad, la 'dermatitis solar hipocromiante', tan frecuente en nuestro medio, sobre todo en jóvenes del sexo femenino y que se presenta en las caras externas de brazos en forma de manchas hipocrómicas. Esta entidad no figura en las descripciones clásicas…".[7] El motivo de controversia es porque, en ninguna de las 140 citas bibliográficas de ese escrito,[7] aparece la referencia correspondiente de la aportación original de Latapí;[8] de igual manera, en una publicación que trata de las contribuciones a la dermatología por parte de Latapí[9] tampoco se hace mención de la citada contribución original, por lo que varios dermatólogos nacionales[8] y extranjeros[10] han puesto en duda la existencia de tal enfermedad, refiriendo que no se trató de una aportación original, sino de una nueva descripción de la pitiriasis alba, ya conocida previamente; sin embargo, ha habido artículos en los que se han recopilado casos de esa dermatitis solar hipocromiante,[11] sin que, por supuesto, se cite en ellos el escrito original de Latapí, por su inexistencia.

EL BIOTOPOGRAMA DE L SÁNCHEZ Y

El Dr. Luis Sánchez Yllades (1913-2010) nació el 26 de octubre de 1913, en Guanajuato, Guanajuato, se tituló de médico cirujano en la UNAM en 1938, fue hematólogo por oposición del Hospital General de Salubridad y jefe del Laboratorio de Hematología Especializada de ese hospital de 1938 a 1976, fue miembro titular de la Academia Nacional de Medicina de México, ingresando, en 1953, con el trabajo titulado "Importancia de la bioestadística en la Hematología", y de las sociedades: Internacional de Hematología y Mexicana de Hematología, recibió el Premio Nacional Dr. Miguel Francisco Montes de Oca, en 1961, y el Nacional de Excelencia Jaime Torres Bodet, en 2007. Falleció el 12 de marzo de 2010, en Tequisquiapan, Querétaro. Entre sus libros publicados destacan: *Anatomía y Fisiología de la Médula Ósea Humana*, escrito en colaboración con Marcial García González (UNAM, 1965), *Hematología Topográfica*, escrito en colaboración con Rodolfo Cruz Mejía (Porrúa, 2004), y *Hematología Topográfica y Cáncer* (inédito).[12]

La denominada hematología topográfica es el estudio estadístico de la fórmula leucocitaria obtenida de la sangre venosa, comparada con las muestras obtenidas en diferentes sitios de la piel; el origen de esta aportación lo relata Sánchez de la siguiente manera: "En el año de 1958 al efectuar el estudio de una gota de sangre tomada del óvulo de un oído para estudio de la coagulación por la aparición de mallas de fibrina, se encontró un elevado aumento del número de leucocitos. El paciente sufriría la amigdalectomía en breve plazo, por el peligro de efectuar esta intervención en fase aguda, se hizo biometría hemática de la sangre venosa obtenida del pliegue del

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4843

codo y para mi sorpresa encontré el número de leucocitos y la fórmula leucocitaria normales. A partir de este día hice el estudio comparativo de la muestra tradicional con las obtenidas por punción en diferentes puntos de la superficie cutánea";[13] el investigador entonces se dio a la tarea de buscar antecedentes publicados de su hallazgo: "En la literatura encontré un trabajo original de Schilling[14] que refirió que en la endocarditis lenta maligna la aparición en los glóbulos de los oídos de estos enfermos, de un elevado número de leucocitos hasta lograr cifras leucemiodes y hallazgo de monocitosis local y de macrófagos. Misma observación en la zona precordial de estos pacientes con endocarditis lenta en comparación con la sangre venosa".[15,16] Presentó sus hallazgos en el Xth Congress of Hematology, celebrado en Estocolmo, Suecia, en 1964.[13] El hematólogo esperaba que: "la difusión para la generalización del uso de esta técnica será de gran utilidad para un diagnóstico más precoz y preciso, en especial en aquellos enfermos en los que agotadas las sofisticadas técnicas de imagenología han sido impotentes para alcanzar un diagnóstico verdadero".[13] Sin embargo, la aportación no recibió acogida en el extranjero y a nivel nacional, solo un trabajo consecuente[17] y un comentario desfavorable.[18]

LAS BARRAS E INSTRUMENTAL DE LUQUE

El Dr. Eduardo Roberto Luque Rebollar (1931-2002) nació en CDMX el 14 de marzo de 1931, sus padres fueron Eduardo Luque Díaz y María Luisa Rebollar y Pliego; estudió medicina y se especializó en ortopedia, en la Universidad de Stanford (Palo Alto, California), en el Princess Elizabeth Orthopaedic Hospital Royal Devon & Dexeter (Devon, Inglaterra) y en el Montreal General Hospital (McGill University, Canadá). Fue jefe de la Clínica de escoliosis, en el Hospital Shrinners para niños lisiados de CDMX (1966-1982) y desde 1968 fue director del Hospital Dr. Germán Díaz Lombardo para niños. En 1997 conformó la Asociación Mexicana de Cirujanos de Columna, fue miembro de la Sociedad Mexicana de Ortopedia, del Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, de la Sociedad Latinoamericana de Ortopedia y Traumatología y de la European Spinal Deformities Society; fue presidente honorario del II Congreso Mexicano de Cirujanos de Columna. La Asociación Médica Estadounidense otorgó al Dr. Luque el Premio de Reconocimiento (1998-2001). En 2002, la Academia Aesculap México determinó crear la Medalla Eduardo Luque Rebollar. Fue autor de tres libros sobre cirugía de columna.[19] El XIV Curso de Cirugía de Columna Dr. Eduardo Luque Rebollar se celebró en enero de 2020.

En 1973 diseñó un sistema de fijación segmentaria, para los niños con deformidades de la columna vertebral, permitiendo el desarrollo de la médula espinal con adecuada función cardiopulmonar, el método consiste en la aplicación de dos barras longitudinales moldeadas sobre la columna vertebral (barras de Luque),[19] a las cuales se fijan segmentariamente las vértebras mediante el anudado de alambres instalados por debajo de las láminas (alambres de Luque)[20] y el uso de tornillos transpediculares, comercializado a través de la compañía Danek®; participó en el protocolo mundial de la proteína morfogenética de hueso, realizando en México el único trabajo sobre los beneficios de la proteína en la cirugía de columna; en 1995 inició el desarrollo de la cirugía de columna por toracoscopia; dispuso una barra doblada en forma de rectángulo y moldeada a las curvaturas de la región lumbar (marco de Luque)[21] que, combinada con alambres sublaminares, proporciona una fijación interna firme que permite la artrodesis de la columna lumbar.[19,21]

EL SÍNDROME DE QT LARGO CONGÉNITO 10

Existe un grupo genéticamente heterogéneo, con alteraciones en los canales que intervienen

en la repolarización cardiaca y con diversas manifestaciones clínicas, "es una importante contribución de la medicina mexicana la caracterización del síndrome de QT largo tipo 10".[22] La aportación en cuestión se debe a Argelia Medeiros-Domingo y colaboradores.[23]

EPÍLOGO

Ciertamente, en el extranjero ha habido aportaciones médicas que no han merecido la atención subsecuente, aunque hayan sido publicadas en revistas de prestigio, por ejemplo, el uso del peróxido de hidrógeno, por vía intravenosa, para el tratamiento de la neumonía por influenza[24] y, por el contrario, también ha habido novedosos términos anatómicos espurios que, inesperadamente, han recibido la atención de los profesionales sanitarios.[25,26]

En nuestro medio, corroborando las frases del epígrafe, podemos hacer algunas reflexiones:

La dermatitis solar hipocromiante de Latapí, por lo menos, es citada en los textos nacionales de dermatología, aunque sea discutido si es una entidad propia o si es la misma que la pitiriasis alba.[27,28,29]

No ha corrido con igual suerte, el biotopograma de Sánchez, el cual, en los textos nacionales de hematología, no se le menciona ni debate, simplemente, es ignorado.[30,31,32]

Las barras y el instrumental de Luque permiten corregir con éxito las graves deformidades de los pacientes sin interferir con su desarrollo, lo cual también fue un paso adelante en la ciencia, ya que la fijación propuesta por Harrington anclaba sus ganchos en cada vértebra y en una barra escalonada que impedía el crecimiento de las estructuras de la columna;[21] aun con la reflexión anterior, en los textos nacionales de traumatología-ortopedia, se citan las barras de Harrington y no las de Luque,[33] aunque en diccionarios médicos extranjeros, sí se hace alusión al personaje[34] y a sus aportaciones.[20]

En cuanto al síndrome de QT largo congénito 10, sucede que sí se menciona en forma elogiosa en un texto,[22] pero, en el mismo, en la bibliografía del capítulo correspondiente[36] no se pone la cita bibliográfica original;[23] en otros textos nacionales de cardiología[37,38] se omite la descripción del síndrome y en uno más, aunque sí se menciona el citado síndrome,[39] no se hace referencia a la cita bibliográfica correspondiente.[23]

Mención aparte merecen reportes de tratamientos resolutivos, relativamente simples, de enfermedades complejas, como el dengue hemorrágico[40] y el hepatocarcinoma,[41] el primero solo ha recibido atención más allá de nuestras fronteras[42] y el otro no ha merecido seguimiento.

Todo lo anterior nos lleva al ejemplo de una frase del Dr. José de Jesús Villalobos Pérez (1923-2020): "En 1980 dije: no hay un libro de gastroenterología, y si llevo 30 años en esto, mínimo tengo que hacer uno. Así sacamos el primer libro de gastroenterología, como tal, en México",[43] la cual no es del todo cierta, pues, con anterioridad, ya existía un texto mexicano de gastroenterología.[44]

Luego entonces, las frases del epígrafe citado no parecen carecer de razón y de verdad.

Seguramente en un futuro cercano, a pesar de los vaivenes políticos de nuestro país[45] que, sin duda, tienen relación con la medicina,[46] habrá más aportaciones a la medicina mundial que ameritarán nuevas compilaciones adicionales a las ya citadas.

"Los adelantos se escriben igual en francés, en inglés o en español. No debe haber fronteras ni privilegios en materia cultural, pero han

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4843

existido cortapisas imaginarias. Cuando se esfuman, se rompen las cadenas de la mente, remuerden las posibilidades perdidas, se descubre el horizonte; la realidad fecunda se hace tangible"[46]

REFERENCIAS

1. Cuevas-Cardona C. La gran pandemia de 1918. Relatos e historias en México 2020; 141: 22-25.
2. Cuevas-Cardona C. Respuesta de la autora. Relatos e historias en México 2020; 144: 6 y 8.
3. Aréchiga H, Somolinos J (comps.). Contribuciones mexicanas al conocimiento médico. Secretaría de Salud-Academia Nacional de Medicina-Academia de la Investigación Científica-Fondo de Cultura Económica, México, 1993.
4. Somolinos PJ (coord.). Contribuciones mexicanas a la investigación médica. Programa Universitario de Investigación Clínica-Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1984.
5. Quijano PF. Primicias Médicas Potosinas y Varia. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Editorial Universitaria Potosina, México, 1992.
6. Arenas R. Las enseñanzas del maestro Fernando Latapí. Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1991: *passim.*
7. Latapí F, Ortiz Y. Historia de la dermatología en México, en: Libro Conmemorativo del Primer Centenario. Academia Nacional de Medicina. Comité Editorial de la Comisión Organizadoradel Congreso del Centenario, México, 1964; II: 585-586.
8. Magaña GM, Cazarín J, Magaña LM. ¿Pitiriasis alba *versus* dermatitis solar hipocromiante?. Ejemplo de la mitología en la dermatología. Actas de Dermatología & Dermatopatología 2003; 3 (1-2): 11-14.
9. Arenas R. Fernando Latapí, sus contribuciones a la dermatología. Editores de Textos Mexicanos, México, 2009.
10. Magaña GM. Intercambio de opiniones. ¿Dermatitis solar hipocromiante?. Actas de Dermatología & Dermatopatología 2003; 3 (1-2): 29-30.
11. Flores O. Dermatitis solar hipocromiante, estudio de 50 casos. Memorias del X Congreso Mexicano de Dermatología. Sociedad Mexicana de Dermatología. Zacatecas, 1981:285-291 (trabajo No. 187).
12. Biotopograma: Vida y Obra del Dr. Luis Sánchez Yllades (http://biotopograma.com/index.php) (consultado el 10-10-2020).
13. Sáncez YL, Cruz MR. Conceptos básicos, en: Hematología topográfica. Porrúa, México, 2004: 1-42.
14. Schilling V. Uber hochgradige monozytosen mit makrophagen bei endocarditis ulcerosa und uber die herkunft der grössen mononucleären. Ztschr Klin Med 1919; 88: 377.
15. Speransky NJ, Belous S. Uber regionäre leukocytose bei entzündlischen und nekrotischen, herzchäden. Ter Arch 1953; 25: 76.
16. Daland GA, Gottlieb L, Wallerstein RO, et al. Hematologic observations in bacterial endocarditis. J Lab Clin Med 1956; 48: 827.
17. Canizares PC. Estudios sobre el biotopograma. Variaciones de la citología hemática en diferentes puntos cutáneos. Bol Inst Estud Med Biol Univ Nac Auton Mex 1963; 21: 117-140.
18. Ruiz-Argüelles GJ. Comunicación personal, por correo-e
19. Columna sana. Semblanza Dr. Luque (http://www.columnasana.com.mx/index.php/historia/semblanza-luque) (consultado el 10-10-2020).
20. Taber's® Cyclopedic Medical Dictionary. FA. Philadelphia: Davis Co., 1997: 1136 (ítem: Luque wires).
21. Profesores de la ortopedia mexicana: Luque Rebollar E. Ortho-tips 2005; 1 (2): 70-71.
22. Iturralde TP. Prefacio, en: Arritmias cardiacas. PyDESA, México, 2017: ix.
23. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. SCN4B-encoded sodium channel β4 subunit in congenital long-QT syndrome. Circulation 2007; 116 (2): 134-142. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659086.
24. Oliver TH, Murphy DV. Influenzal pneumonia: The intravenous injection of hydrogen peroxide. Lancet 1920; 195 (5034): 432-433. https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2801%2911118-9.
25. Navarro F. Plítode vaginal. Diario Médico 2020 jul. 24 (https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/plitode-vaginal.html) (consultado el 11-10-2020).
26. Navarro F. El ligamento de Xander. Diario Médico 2020 oct. 11 (https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/el-ligamento-de-xander.html) (consultado el 11-10-2020).
27. Magaña GM, Magaña LM. Pitiriasis alba, en: Dermatología. México: Médica Panamericana, 2011: 251-253.
28. Arenas R. Pitiriasis alba. Dermatitis solar hipocromiante, en: Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México: McGraw-Hill Interamericana, 2015: 138-140.
29. Saúl A. Pitiriasis alba, en: Lecciones de Dermatología. México: McGraw-Hill Interamericana, 2015: 226-227.
30. Ruiz AGJ, Ruiz DGJ. Fundamentos de hematología. México: Médica Panamericana, 2014.
31. Jaime PJC, Gómez AD. Hematología. La sangre y sus enfermedades. México: McGraw-Hill Interamericana, 2015.
32. Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos. Su relación con las enfermedades que los producen. México Prado, 2014.
33. Zamudio L. Breviario de Ortopedia y Traumatología. Ediciones Científicas México: La Prensa Médica Mexicana, 1995: 129.
34. Dorland. Diccionario médico ilustrado de medicina. Madrid: Elsevier, 2005: 1144 (ítem: Luque, barra, instrumental de).

35. Iturralde TP. Síndrome de QT prolongado, en: Arritmias cardiacas..., op. cit., págs. 267-284.
36. Saturno CG. Historia clínica y semiología cardiovascular, en: Saturno CG. Cardiología. México: Manual Moderno, 2017: 42 y 47.
37. Guadalajara JF. Trastornos del ritmo y de la conducción, en: Guadalajara JF. Cardiología. México: Méndez Editores, 2018: 245-247.
38. Ruesga ZEA, Saturno CG. Cardiología. México: Manual Moderno, 2011: 1266.
39. Cabrera-Cortina JI, Sánchez-Valdéz E, Cedas-DeLezama D, Ramírez-González MD. Oral calcium administration attenuates thrombocytopenia in patients with dengue fever. Report of a pilot study. Proc West Pharmacol Soc 2008; 51: 38-41.
40. Jiménez-Luévano MA, Rodríguez-Chávez JL, Ramírez-Flores S, Rodríguez-Villa P, Jiménez-Partida MA, Cervantes-Rodríguez G, et al. Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2018; 56 (3): 309-315.
41. Shivanthan MC, Rajapakse S. Dengue and calcium. Int J Crit Illn Inj Sci 2014; 4 (4): 314-316. doi: 10.4103/2229-5151.147538.
42. Frase en imagen de Whatsapp hecha por: laleo.com, con motivo del fallecimiento (02-10-2020) del Dr. José de Jesús Villalobos Pérez ("el maestro de la gastroenterología en México").
43. Rebolledo LM (coord.). Gastroenterología. Francisco Méndez Oteo, México, 1965 (dos tomos).
44. Científicos alzan la voz contra desaparición de fideicomisos; es un chantaje usar al COVID-19 como excusa, afirman. Infobae 2020 sept. 28 (https://www.infobae.com/america/mexico/2020/09/28/cientificos-alzan-la-voz-contra-desaparicion-de-fideicomisos-es-un-chantaje-usar-al-covid-19-como-excusa-afirman/) (consultado el 13-10-2020).
45. Martínez CHA. "¿Y yo, por qué?", en: Martínez CHA (coord.). De cómo el muerto resucitó y las mil y una anécdotas de los internistas. México: Colegio de Medicina Interna de México-Palabras y Plumas Editores, 2016: 161.
46. Ramos P. Presentación, en: Rebolledo LM (coord.). Gastroenterología..., op. cit., pág. VII.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4843

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (2): 415-419.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5149

Clínico *sapiens*

Sapiens clinician.

Luis Alejandro Santana-Chávez

"No basta con alcanzar la sabiduría, es necesario saber utilizarla"
Cicerón

Resumen

La sabiduría es una cualidad fundamental para la buena práctica clínica, pues contribuye, entre otras, al mejor juicio, a la buena toma de decisiones y al razonamiento ético, todas cualidades que son parte del buen clínico.

PALABRAS CLAVE: Juicio.

Abstract

Wisdom is a fundamental quality for good clinical practice because it contributes to better judgment, good decision-making, and ethical reasoning, among others, qualities that are part of a good clinician.

KEYWORDS: Judgment.

Internista. Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 8 de enero 2021

Aceptado: 10 de marzo 2021

Correspondencia
Luis Alejandro Santana Chávez
santana.luisalejandro@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Santana-Chávez LA. Clínico *sapiens*. Med Int Mex 2022; 38 (2): 415-419.

Los seres humanos dependemos de todos: cultivar, cosechar, distribuir productos, construir casas y carreteras, producir electricidad, llevar agua potable a las casas, por citar algunas funciones; otras personas atienden lo relacionado con salud, entre los que están los médicos; la mayoría tienen actividad clínica, es decir, asisten a las personas para que no se enfermen, detectan a tiempo entidades nosológicas, curan cuando es posible y rehabilitan de ser necesario. Su principal quehacer se lleva a cabo en los consultorios y en la cama del paciente cuando está hospitalizado. Por lo común se piensa que las funciones del médico clínico son diagnosticar y tratar, pero con el crecimiento de la ciencia y la tecnología se han ampliado más sus funciones, además, la sociedad demanda servicios con estándares de calidad cada vez más altos, quizá no siempre en relación con los recursos del sistema de salud. La práctica clínica es compleja y se lleva a cabo en un ambiente de incertidumbre, a diferencia de lo que puede suceder en las ciencias exactas, ya que los cuerpos humanos reaccionan de manera diferente ante los mismos estímulos o tratamientos, así, por ejemplo, algunas personas sufren reacciones anafilácticas que pueden ser mortales a pesar de recibir adecuada atención médica, mientras que en otra se observa el deseado efecto benéfico del medicamento. Para atender a otras personas el médico requiere competencias específicas en lo científico y en lo humanitario, pues los pacientes, al padecer, frecuentemente ven trastocada su esfera emocional y sentimental. El médico debe ser comprensivo. En las instituciones de salud es común la sobrecarga laboral, deben atender a muchos pacientes en poco tiempo y además cumplir con otras exigencias, llenar de manera correcta el expediente clínico (que no es poca cosa realizar todo lo que se pide en la norma oficial correspondiente), asistir a clase y apoyar a los estudiantes en su aprendizaje, supervisar procedimientos, etc. Todo eso desgasta al médico, como se ha corroborado ahora que el síndrome de desgaste (*burnout*) ha sido motivo de estudio.[1] Las instituciones aportan recursos para la actualización del médico, pero cuando existe sobrecarga laboral no hay suficiente tiempo para estar al día en los conocimientos y menos ahora en que la generación de éste es abundantísima. Las anteriores situaciones son para ejemplificar que el médico clínico enfrenta en su día a día situaciones complejas y demandantes que requieren tiempo, disposición y muchos más recursos; hay uno al que en especial se le presta poca atención y es pieza fundamental para su profesionalismo y calidad debido a que, junto con otros, da soporte al quehacer del médico, me refiero a la sabiduría.

El clínico *sapiens* es el clínico sabio, de *sapiens* sabio.

La sabiduría es una cualidad que resulta de la expresión de factores que favorecen la vida armónica, la toma de decisiones basadas en la correcta comprensión de la realidad, el sano interés por el bienestar común, el buen juicio y la consejería. Y esa cualidad es indisociable de la buena práctica clínica. El Colegio de México en su Diccionario del Español de México define a la sabiduría como el conjunto de los conocimientos profundos de la vida y la naturaleza que permite la comprensión general de las cosas y de las acciones, y la elaboración de juicios claros, generosos y prudentes: *la sabiduría del mundo antiguo*, *la sabiduría de un anciano*, *la sabiduría de un buen maestro*.[2] Por su parte, Robert Sternberg, un estudioso del tema, propuso la teoría del equilibrio de la sabiduría (Balance Theory Wisdom), en que se define a la sabiduría como:

"El uso de la inteligencia, creatividad, sentido común y conocimiento mediados por valores éticos positivos hacia el logro de un bien común mediante el equilibrio entre intereses: *a)* intrapersonales, *b)* interpersonales y *c)* extrapersonales a corto y largo plazo para lograr un

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5149

equilibrio entre: *a)* adaptación a entornos existentes, *b)* organización de entornos existentes y *c)* selección de nuevos entornos".[3]

Monika Ardelt define a la sabiduría como la integración de las dimensiones cognitiva, reflexiva y afectiva.[4] Las tres dimensiones están interrelacionadas y, como podrá apreciarse, aplican bien para el clínico y a su práctica cotidiana. En la cognitiva se considera el conocimiento y la capacidad para comprender la vida y los significados de las situaciones intrapersonales e interpersonales, los aspectos positivos y negativos de la naturaleza humana y la incertidumbre. En la dimensión reflexiva se propone el uso del pensamiento reflexivo para la observación, desde diferentes perspectivas, de los eventos y fenómenos para tratar de comprender la realidad sin mayores distorsiones y con eso reducir el egocentrismo, la subjetividad y las proyecciones. Esta dimensión es decisiva y prerrequisito para el desarrollo de la primera dimensión. La última dimensión, la afectiva, toma en consideración la comprensión del comportamiento, el manejo que se hace de las emociones, el comportamiento que se tiene para con otras personas y la compasión. Bangen y colaboradores encontraron que los componentes de la sabiduría que más aparecieron en la revisión bibliográfica que realizaron en 2012 fueron: "*1)* toma de decisiones sociales y conocimiento pragmático de la vida, que se relaciona con el razonamiento social, la capacidad de dar buenos consejos, conocimiento de la vida y habilidades para la vida; *2)* actitudes y comportamientos prosociales, que incluyen empatía, compasión, calidez, altruismo y un sentido de justicia; *3)* reflexión y autocomprensión que se relaciona con la introspección, perspicacia, intuición y autoconocimiento y conciencia; *4)* reconocimiento y afrontamiento efectivo con incertidumbre y *5)* homeostasia emocional, que se relaciona con la regulación del afecto y el autocontrol".[5]

Jeste y colaboradores[6] consideran que la sabiduría es un rasgo o habilidad que pueden tener los seres humanos en la que se manifiestan los siguientes componentes:

- Toma de decisiones sociales
- Regulación emocional
- Comportamiento prosocial, guiado por capacidades, como empatía y compasión
- Autorreflexión
- Aceptación de la incertidumbre
- La capacidad de tomar decisiones de forma rápida y segura
- Espiritualidad

Y definen a la sabiduría como un rasgo humano o habilidad que incluye los citados componentes.

La sabiduría está integrada al quehacer clínico en tanto:

1) El médico y el equipo de salud pueden cometer errores como cualquier otro profesional o ser humano; hacerlo le genera dolor que hay que saber capitalizar en beneficio de otros pacientes y, además, seguir adelante, la otra opción es sucumbir y dejar de ejercer la medicina. Para el manejo de esa confrontación personal se requiere sabiduría. La sabiduría ayuda a enfrentar mejor los errores para ser mejores y evitar resultados profesionales devastadores, a recuperarse de los mismos e incluso a tener crecimiento.[7] En medicina, como en otras profesiones, debe aprenderse de los errores para ser mejores y más sabios.

2) El razonamiento y juicio sabio son importantes para la atención de las situaciones médicas modernas, sobre todo para aquéllas para las que no existen soluciones prescritas,

de hecho, Edmondson y Pearce proponen un modelo de sabiduría en donde destaca la sabiduría práctica.[8] El buen juicio es parte fundamental en el inventario de recursos clínicos debido a que el médico es en esencia un tomador de decisiones, quien por la naturaleza de su campo de acción debe saber hacerlo de la mejor manera posible

3) Contribuye a la ecuanimidad. El clínico debe ser ecuánime, como aconsejaba Sir William Osler, y mantener su homeostasia emocional, ya que frecuentemente se encuentra en situaciones difíciles, como dar malas noticias referentes al pronóstico o, bien, informar sobre la muerte del paciente. En el trabajo clínico existen muchas situaciones en las que es indispensable ser ecuánime para resolver problemas, mediar y contribuir a que la relación con el equipo de salud y con el paciente sean lo mejor posible.

4) El clínico debe saber trabajar con la incertidumbre y con la relatividad de los hechos y la posibilidad de que éstos sean discutidos desde diferentes perspectivas. Lo mismo puede decirse de la complejidad relacionada con las interacciones entre las ciencias, la tecnología y la relación con sus compañeros y con los pacientes, puesto que, aunque se aconseja lo contario, no es raro cierto involucramiento emocional con ellos, sobre todo cuando el clínico es empático y compasivo.

5) La consejería es una labor que con la sabiduría puede hacerse mejor. El diagnóstico y el tratamiento son las dos tareas clínicas más evidentes, pero otras son también muy importantes, tal es el caso de la prevención y la detección oportuna de enfermedades. Frecuentemente pasa inadvertida la función clínica relacionada con ayudar al paciente a convivir con el sistema de salud, es decir, el médico no debe concretarse al diagnóstico y tratamiento, también debe orientar y apoyar al paciente y a sus familiares para que fluyan todos los trámites administrativos relacionados con la atención del enfermo, la relación con la aseguradora en caso de tener seguro de gastos médicos, la contribución y apoyo por otros miembros del equipo de salud, los estudios especiales, las interconsultas, etcétera. La atención en el sistema público amerita otras consideraciones, como el cumplimiento de las fechas programadas para intervenciones, tomando en cuenta que para el paciente y su familia eso puede significar grandes esfuerzos (los hijos vienen del extranjero, se piden permisos en los trabajos, se reprograman vacaciones, etc.), por lo que debe evitarse, en lo posible, hacer cancelaciones.

6) El equilibrio en lograr el bienestar para todos. La relación entre los profesionales puede ser compleja y el clínico debe saber convivir de manera armónica en su papel de líder de equipo de salud y como facilitador de recursos en beneficio de la salud de su paciente. El médico tiene un sano interés por el bienestar del paciente y de la sociedad y se compromete también con el respeto y los derechos de los pacientes.

7) La sabiduría lleva implícita la expresión de los valores morales, como compasión, solidaridad, responsabilidad, bondad, ecuanimidad y honestidad, entre otros. Los enfermos, por lo común, padecen y pueden haber tenido experiencias de salud tristes y dolorosas con familiares o amigos que se traducen en preocupación por su pronóstico, temor por el riesgo de incapacidad para trabajar o valerse por sí mismos, por lo que esperan del médico comprensión y compromiso en la lucha para recuperar su salud mediante esfuerzos para llegar al diagnóstico y luego la prescripción del mejor tratamiento disponible.

En su práctica cotidiana el médico clínico debe ser expresión de sabiduría para favorecer la vida

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5149

armónica, la toma de decisiones basadas en la correcta comprensión de la realidad, el sano interés por el bienestar común, el buen juicio, la consejería, la homeostasia emocional, la compasión, el compromiso social, la visión amplia, etc.

El médico clínico debe ser *sapiens*. Se requiere sabiduría para siempre trabajar teniendo en mente los principios de la medicina (como los éticos: primero no hacer daño) y con la intención humanitaria de servicio para preservar la salud. Una buena dosis de sabiduría es necesaria para autorregular y ser críticos en nuestra labor cotidiana, para contribuir en la generación y transmisión del conocimiento, para reconocer debilidades y superarlas, para ser ecuánimes y mantener el equilibrio entre la misión de servir a la humanidad con alta competencia y calidad y tener una vida privada también exitosa. En suma, el clínico debe ser *sapiens*.

REFERENCIAS

1. Carrillo-Esper R, Gómez-Hernández K, Espinoza de los Monteros-Estrada I. Síndrome de burnout en la práctica médica. Med Int Mex 2012; 28 (6): 579-584.
2. https://dem.colmex.mx/Ver/sabidur%c3%ada
3. Sternberg R (En línea) http://www.robertjsternberg.com/wisdom (consultado el 03 de diciembre 2020).
4. Ardelt M. Empirical assessment of a three-dimensional wisdom scale. Res Aging 2003; 25 (3): 275-324. https://doi.org/10.1177%2F0164027503025003004.
5. Bangen K, Meeks TW, Jeste DV. Defining and assessing wisdom: A review of the literature. Am J Geriatr Psychiatry 2013; 21 (12): 1254-1266. doi: 10.1016/j.jagp.2012.11.020.
6. Jeste DV, Lee EE, Cassidy C, Caspari R, et al. The new science of practical wisdom. Perspect Biol Med 2019; 62 (2): 216-236. doi: 10.1353/pbm.2019.0011.
7. Plews-Ogan M, May N, Owens J, Ardelt M, Shapiro J, Bell SK. Wisdom in Medicine: What helps physicians after a medical error? Acad Med 2016; 91 (2): 233-41. doi: 10.1097/ACM.0000000000000886.
8. Edmondson R, Pearce J. The practice of health care: Wisdom as a model. Med Health Care Philos 2007; 10 (3): 233-44. doi: 10.1007/s11019-006-9033-3.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (2): 420-424.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5301

Evaluación por tomografía en traumatismo craneoencefálico grave

Tomography evaluation in severe head trauma.

Miguel Ángel Sosa-Medellín,[1] Ruth Keren Fernández-Mancilla[2]

Resumen

Se estima que aproximadamente 69 millones de personas tienen trauma craneal, en el entorno crítico y de emergencias, la evaluación inicial consiste en un examen clínico para clasificar el grado de severidad de la lesión cerebral con base en la escala de coma de Glasgow; sin embargo, las imágenes como la tomografía axial computada (TAC) desempeñan un papel importante en el seguimiento de estos enfermos, ya que con una evaluación completa (clínica y de imagen) podremos obtener características de su gravedad y pronóstico. La escala de Marshall ha sido el patrón de referencia de la evaluación de los pacientes al momento de su ingreso, pero escalas como la de Rotterdam, Helsinki y Estocolmo muestran mejor rendimiento en pronosticar mortalidad a seis meses.

PALABRAS CLAVE: Trauma de cráneo; escala de coma de Glasgow; pronóstico.

Abstract

It is estimated that approximately 69 million people present a head trauma, in critical and emergency settings, the initial evaluation consists of a clinical examination to be able to classify the degree of severity of the brain injury based on the Glasgow coma scale. However, the use of images such as computed axial tomography play an important role in the follow-up of these patients, since with a complete evaluation (clinical and imaging) we can obtain characteristics of their severity and prognosis. The Marshall scale has been the standard for evaluating patients at the time of admission, but scales such as Rotterdam, Helsinki and Stockholm show better performance in predicting 6-month mortality.

KEYWORDS: Brain trauma; Glasgow coma scale; Prognostic.

[1] MC Educación. Especialista en Medicina de urgencias, especialista en Medicina crítica, ecocardiografía en el paciente crítico. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Trauma, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 21, Hospital de Traumatología y Ortopedia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.
[2] MC Investigación. Especialista en Medicina familiar. Unidad de Medicina Familiar núm. 64, Instituto Mexicano del Seguro Social, Santa Catarina, Nuevo León, México.

Recibido: 7 de febrero 2021
Aceptado: 16 de mayo 2021

Correspondencia
Miguel Ángel Sosa Medellín
drmiguelsosa221183@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sosa-Medellín MA, Fernández-Mancilla RK. Evaluación por tomografía en traumatismo craneoencefálico grave. Med Int Mex 2022; 38 (2): 420-424.

ANTECEDENTES

Se estima que aproximadamente 69 millones de personas tienen trauma craneal, la CDC estima que 2.5 millones de personas se ven afectadas por estas lesiones, de éstos 283,000 serán hospitalizados y 52,000 morirán. En nuestro país existen reportes donde se encuentra entre la tercera y cuarta causa de muerte, generando gastos en sistemas de salud y discapacidad importante en pacientes en edades productivas.[1,2]

En el entorno crítico y de emergencias, la evaluación inicial consiste en un examen clínico para clasificar el grado de severidad de la lesión cerebral con base en la escala de coma de Glasgow; sin embargo, los estudios de imagen, como la tomografía axial computada (TAC) desempeñan un papel importante en el seguimiento de estos enfermos, por ejemplo: nos proporcionan una evaluación cerebral inicial, clasificación de la lesión inmediata, evaluación de pronóstico, riesgo de hipertensión intracraneal, indicaciones quirúrgicas y colocación de monitoreo cerebral.[3]

La TAC de cráneo simple es el método de estudio de elección para la evaluación inicial y el seguimiento del comportamiento neurológico y nos ayuda a identificar a la mayor parte de las lesiones primarias encontradas en estos pacientes (hemorragias intraaxiales, extraaxiales, fracturas de cráneo y lesiones vasculares).[3,4] Las principales indicaciones de la TAC son:

- Traumatismo craneoencefálico con Glasgow < 15 puntos
- Amnesia
- Alteraciones de la coagulación (coagulopatía conocida, ingesta de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, etcétera)
- Crisis convulsivas asociadas con trauma
- Detección o sospecha de fractura de cráneo
- Focalización
- Deterioro clínico
- Vómito con sospecha de origen central

Existen otras indicaciones no obligadas, pero que requieren vigilancia estrecha de los pacientes para solicitar con precisión este estudio y son las siguientes:

- Antecedente de accidente con un mecanismo desconocido
- Cefalea intensa
- Intoxicación por drogas o alcohol
- Traumatismo de alta energía (accidente con vehículo automotor a más de 60 km/hora, accidente en motocicleta a más de 30 km/hora, piloto lanzado desde la motocicleta, daños severos al vehículo, tiempo mayor a 20 minutos para poder rescatar a una persona dentro de un vehículo, caída de más de 6 metros de altura, volcadura del vehículo)

Además, las guías internacionales hacen una recomendación entre sus criterios, que incluso ante una TAC inicial no tan importante al ingreso, pero con datos clínicos de sospecha de lesión cerebral, puede repetirse el estudio entre las 6 y 8 horas del traumatismo.[3,4,5]

CLASIFICACIÓN DE LAS TOMOGRAFÍAS

Los sistemas de clasificación basados en la TAC son útiles y sirven para establecer el pronóstico, también pueden ayudar a estimar riesgo de hipertensión intracraneal, generando una indicación quirúrgica. Los sistemas más utilizados para estos escenarios son el de Marshall y Rotterdam, pero

existen otros dos con buenos resultados en la evaluación de la severidad de la lesión, incluso en algunos artículos con resultados superiores, tal es el caso de la clasificación de Helsinki y Estocolmo.

La clasificación de Marshall (**Cuadro 1**) tradicionalmente se ha usado como el método estándar para la evaluación de la TAC en lesión cerebral traumática, estos criterios evalúan: las cisternas mesencefálicas, la línea media, presencia o ausencia de hemorragia y si fueron o no evacuadas, así como edema cerebral, generando un porcentaje de riesgo de hipertensión intracraneal y mortalidad o malos resultados clínicos. En el grado I, la mortalidad y el riesgo de hipertensión intracraneal son del 0%. En el grado II el riesgo de hipertensión intracraneal es de hasta un 28% y la mortalidad va del 11 al 33%. En el grado III la mortalidad se eleva hasta un 55% y el riesgo de hipertensión intracraneal es del 63%. En el grado IV el riesgo de mortalidad y de hipertensión intracraneal se ha descrito, incluso, en un 100%. Además de estos grados se describen dos más que se refieren a si esas masas hemorrágicas fueron evacuadas o no, en el caso de la masa evacuada la mortalidad se ha descrito entre un 33 y 52% y en la no evacuada la mortalidad llega hasta un 80%. Cabe destacar que los mejores resultados de la evaluación con esta escala se obtienen entre 4 y 6 horas después del evento de trauma.[1,6]

La escala tomográfica de Rotterdam (**Cuadro 2**) evalúa criterios similares a Marshall, pero le da

Cuadro 2. Escala de Rotterdam

Componente	Descripción
Cisternas basales	0: normal 1: comprimido 2: ausente
Línea media	0: sin desplazamiento o 5 mm 1: desplazamiento > 5 mm
Lesión epidural	0: presente, 1: ausente
Sangrado intraventricular o hemorragia subaracnoidea	0: ausente, 1: presente

Resultado de la suma de puntos (1-6 puntos)*	Mortalidad (%)
1 punto	0
2 puntos	0
3 puntos	6
4 puntos	35
5 puntos	54
6 puntos	60

*A la suma del puntaje se agregará + 1.

Cuadro 1. Escala de Marshall

Grado	Descripción	Riesgo de hipertensión intracraneal (%)	Mortalidad (%)
LCD I	No existen lesiones	0	0
LCD II	Línea media desplazada < 5 mm, cisternas visibles, sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm^3	28.6	11-33
LCD III (Swelling)	Desplazamiento de la línea media < 5 mm, cisternas basales comprimidas o totalmente borradas, sin densidad alta o mixta lesiones > 25 cm^3	63	43-55
LCD IV	Desplazamiento de la línea media > 5 mm, con o sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm^3	100	100
Masa evacuada	Cualquier lesión quirúrgicamente evacuada	65	33-52
Masa no evacuada	Lesión de alta densidad o densidad mixta > 25 cm^3 no evacuada quirúrgicamente	84	76-80

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5301

valor al hematoma epidural y a la hemorragia subaracnoidea, ha demostrado tener mejor rendimiento que la clasificación de Marshall para el pronóstico a 6 meses, con resultados similares en cuanto a mortalidad. Pero el hecho de individualizar las lesiones le da mejor panorama de exploración y cuantificación de riesgo. En los puntajes 1 y 2 la mortalidad es del 0%, en el puntaje 3 la mortalidad es de hasta un 6 %, en el puntaje 4 la mortalidad es del 35%, el puntaje 5 tiene un porcentaje de mortalidad del 54% y en el puntaje 6 la mortalidad llega, inluso, al 60%.[7,8,9]

Hace poco surgieron nuevas clasificaciones con TAC, entre ellas la de Estocolmo en 2010 y la de Helsinki en 2014 (**Cuadros 3 y 4**). La primera de ellas utiliza el cambio de línea media como una variable continua y tiene una puntuación separada para hemorragia subaracnoidea, este sistema de puntaje toma en cuenta la lesión axonal difusa visible en la TAC. Además, esta clasificación sigue siendo el único sistema de puntuación que se basa en muchas características de las TAC examinadas prospectivamente mediante un protocolo de estudio extendido. Por otro lado, la puntuación de Helsinki, se basa en componentes de la clasificación de Marshall y en la de Rotterdam, pero, además, se centra más en los tipos de lesiones intracraneales presentes. Por tanto, los sistemas de puntuación de Estocolmo y de Helsinki analizan de manera más completa los diferentes componentes de la exploración por TAC de admisión y se ha demostrado que ambos son mejores predictores de resultados que la clasificación de Marshall y de Rotterdam. Estos datos se obtuvieron en un trabajo realizado por Thelin y colaboradores en 2017, en el que evaluaron estos cuatro sistemas de clasificación, teniendo como objetivo principal evaluar las puntuaciones y comparar sus capacidades de predicción con las escalas de Marshall y de Rotterdam, encontrando como resultados que estas nuevas clasificaciones eran más precisas como herramientas de predicción de resultados después de un traumatismo craneoencefálico que las anteriores.[10,11]

Cuadro 3. Escala de Helsinki[11]

Componente	Descripción
Tipo de lesión en masa, si está presente	Hematoma subdural: 2. Hematoma intracerebral: 2. Hematoma epidural: -3 (se resta)
Tamaño de la lesión en masa	Volumen > 25 cm^3: 2 puntos
Hemorragia intraventricular	Presente: 3
Cisternas basales	Normal: 0 Comprimidas: 1 Ausentes: 5

Resultado de la suma de puntos (-3 a 14 puntos)	Mortalidad* (%)	Resultados desfavorables* (%)
-3	3	7
-2	4	9
-1	5	12
0	7	16
1	8	21
2	11	27
3	14	34
4	18	41
5	23	49
6	28	57
7	34	64
8	41	71
9	48	77
10	55	83
11	62	87
12	69	90
13	74	92
14	79	94

*Resultados a 6 meses.

CONCLUSIONES

La tomografía axial computada es una herramienta sumamente importante en el estudio y

Cuadro 4. Escala de Estocolmo

Componente	Descripción
Puntaje de hemorragia subaracnoidea (PHSA)	Hemorragia en convexidades: 1 si 1-5 mm + hemorragia en cisternas basales: 1 si 1-5 mm, 2 si > 5 mm + hemorragia intraventricular: 2 si está presente (0-6 puntos)
Cuenta	Línea media (mm)/10 + PHSA/2 - 1, si existe hematoma epidural + 1, si existe lesión axonal difusa + 1, si el hematoma es bilateral + 1

clasificación de la severidad del traumatismo craneoencefálico, ya que proporciona información adicional a lo clínico, pudiendo establecer en forma temprana y oportuna las condiciones del daño cerebral y su predicción de mortalidad. Existen cuatro escalas estudiadas en traumatismo craneoencefálico grave que en general ofrecen beneficios en su evaluación, con adecuada precisión de mortalidad si se utilizan en el paciente adecuado, por tanto, consideramos que su uso debe individualizarse, seleccionando una de las cuatro de acuerdo con las lesiones encontradas en la imagen cerebral; destaca que la consideración de la hemorragia subaracnoidea de origen traumático debe orientar a utilizar los sistemas de puntuación que la toman en cuenta, ya que éste es un factor importante de pronóstico y de resultados clínicos en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Sosa MA. Traumatismo craneoencefálico. Abordaje en el Servicio de Urgencias. Revista Medicina Clínica 2019; 3 (1).
2. Estrada F, Morales J, Tabla E, Solís B, Navarro H, Martínez M, et al. Neuroproteccion y traumatismo craneoencefálico. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012; 55.
3. Clement M. Imaging of brain trauma. Radiol Clin N Am 2019; 57; 733-744. https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.02.008.
4. Jacquens A, Abdennour L, Boch AL, Jalin L, Puybasset L, Degos V. Vigilancia y reanimación de los pacientes con un traumatismo craneal grave. EMC-Anestesia-Reanimación 2018; 44 (3): 1-18.
5. Polytrauma Guideline Update Group. Level 3 guideline on the treatment of patients with severe/multiple injuries. Eur J Trauma Emerg Surg 2018; 44 (Suppl 1): S3-S271. doi: 10.1007/s00068-018-0922-y.
6. Jinadasa S, Boone D. Controversies in the management of traumatic brain injury. Anesthesiology Clin 2016; 34: 557-575. http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.008.
7. Munacomi S. A comparative study between Marshall and Rotterdam CT scores in predicting early deaths in patients with traumatic brain injury in a major tertiary care hospital in Nepal. Chin J Traumatol 2'16; 19: 25-27.
8. Maas AIR, Hukkelhoven CWPM, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Neurosurgery 2005; 57 (6): 1173-82. doi: 10.1227/01.neu.0000186013.63046.6b.
9. Varela A, Martínez C, Muñoz R, Torres R, Orellana F, Herrera P, et al. Relevancia del puntaje de Rotterdam para el pronóstico de empeoramiento en pacientes con traumatismo encéfalocraneano. Rev Chil Neurocirugía 2018; 44: 114-120.
10. Thelin E, Nelson D, Vehvilainen J, Nystrom H, Kivisaari R, Siironen J, et al. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study. PLos Med 2017; 14(8): e1002368. doi: 10.1371/journal.pmed.1002368.
11. Raj R, Siironen J, Skrifvars M, Hernesniemi J, Kivisaari R. Predicting outcome in traumatic brain injury: Development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki Computerized Tomography Score). Neurosurgery 2014; 75 (6): 632-46; discussion 646-7. doi: 10.1227/NEU.0000000000000533.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5301

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (2): 425-427.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5893

Los kits anti-COVID-19 ¿aportan algún beneficio a la lucha contra la pandemia?

Anti-COVID-19 kits: do they bring some benefit to the fight against the pandemic?

Luis Del Carpio-Orantes

Tras la pandemia devastadora de COVID-19 que ha puesto en alerta a todo el mundo, se han hecho propuestas para un mejor diagnóstico y tratamiento, siempre con el objeto de limitar la elevada mortalidad que nos ha traído. Algunos esfuerzos mundiales han sido el monitoreo de enfermos a través de aplicaciones telefónicas, así como la telemedicina usando redes sociales habituales. En México surgieron las iniciativas de kits para ser repartidos en el primer nivel de atención, tanto en la Secretaría de Salud (SSA) como en IMSS, que incluyen cubrebocas, gel, termómetro, oxímetro y algunos fármacos. El kit anti-COVID-19 de la SSA incluye 28 cubrebocas, un termómetro, gel antibacteriano para 14 días y paracetamol en tabletas para 14 días, además de un instructivo con los cuidados que deben guardar los enfermos y sus familias.[1]

El kit anti COVID-19 del IMSS está integrado por oxímetro, un paquete de cubrebocas, alcohol en gel y 4 fármacos: ivermectina, azitromicina, paracetamol y ácido acetilsalicílico.[2]

La propuesta e iniciativa resultan bastante alentadoras al inculcar en la población enferma el uso de cubrebocas y alcohol en gel, aunado a tener la iniciativa de vigilancia de su saturación de oxígeno; sin embargo, en el lado de los fármacos otorgados existen serias controversias al respecto.

La elección de los fármacos está validada por un "consenso de expertos" de la Coordinación de Planeación en Salud, que validaron la

Internista, investigador clínico. Hospital General de Zona Benito Coquet Lagunes, Veracruz, Ver., México.

Recibido: 10 de julio 2021
Aceptado: 22 de julio 2021

Correspondencia
Luis del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Del Carpio-Orantes L. Los kits anti-COVID-19 ¿aportan algún beneficio a la lucha contra la pandemia? Med Int Mex 2022; 38 (2): 425-427.

administración de azitromicina desde el inicio de la propuesta del kit (a inicios de 2021) y recientemente tuvieron a bien retirar a la azitromicina (5 de julio de 2021). Como es bien sabido, la azitromicina había sido desplazada del arsenal anti-COVID-19 desde febrero de 2021 tras el estudio del grupo colaborativo Recovery (grupo de estudio avalado por la Universidad de Oxford que tiene como objetivo identificar tratamientos que pueden ser benéficos para las personas hospitalizadas con COVID-19 sospechado o confirmado) que, de igual forma, había desplazado a fármacos como lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina-cloroquina, entre otros.[3] El ácido acetilsalicílico fue desplazado por el grupo Recovery el 8 de junio de 2021, por lo que no debería prescribirse más como fármaco anti-COVID-19.[4] Respecto a la ivermectina, ha habido gran controversia desde que un estudio mencionó su utilidad (*preprint* sin revisión por pares) y hasta el comunicado de la empresa Merck que la comercializa estando en contra de su indicación en COVID-19 aunado a estudios diversos que la avalan (aunque desafortunadamente la mayor parte en *preprint*, sin revisión por pares) y otros estudios publicados formalmente que refutan la utilidad de la misma como tratamiento anti-COVID-19, por lo que a la luz de los resultados, no sería recomendable hasta no tener resultados alentadores de metanálisis y revisiones sistemáticas que no se basen en *preprints*.[5,6,7] Consideramos que la iniciativa es excelente en el rubro preventivo y de enseñanza a la ciudadanía; sin embargo, deben replantearse los fármacos que se otorgan (sin supervisión y de manejo domiciliario) con base en la evidencia. Un fármaco que podría ser de gran utilidad es la colchicina, avalada por el estudio Colcorona, que demuestra que en pacientes positivos a COVID-19 en forma ambulatoria, la duración de los síntomas es menor, asimismo, disminuye el riesgo de hospitalización y muerte; aunque en pacientes hospitalizados se ha demostrado que no tiene utilidad, por lo que el primer nivel de atención que evalúa enfermos ambulatorios podría beneficiarse de estas recomendaciones.[8]

No existen antivirales orales para su administración en COVID-19 y el único antiviral que está aprobado es remdesivir, que es un fármaco intravenoso; sin embargo, la ribavirina ha sido objeto de estudio con resultados alentadores, aunado a que se relaciona farmacológicamente con remdesivir, por lo que podría ser otro fármaco a tomar en consideración, además de favipiravir, molnupiravir, plitidepsina, etc.[9]

Otros fármacos que podrían otorgarse, pero que requieren estrecha vigilancia por su potencial inmunosupresión son los inhibidores de JAK, prescritos en pacientes ambulatorios y hospitalizados con neumonía inflamatoria hipoxémica por COVID-19, principalmente baricitinib y tofacitinib; sin embargo, por su alto costo son poco asequibles; no obstante, con una estrategia que cuente con criterios precisos para su otorgamiento, pudieran incluirse en un kit anti-COVID-19.[10,11]

Muchas veces, al lado del kit, se han otorgado fármacos como clopidogrel, rivaroxabán y dexametasona, los cuales tienen sus indicaciones precisas (dexametasona, solo en caso de desaturación menor del 92%; rivaroxabán tiene mayor utilidad en post-COVID, prefiriéndose las heparinas en el cuadro agudo y clopidogrel sin indicación actualmente) y en muchas ocasiones antibióticos, que en cuadros virales no tienen ninguna utilidad y se ha demostrado que incrementan la morbilidad y la mortalidad de los enfermos por COVID-19.[12,13,14] Por último, queremos hacer un llamado a las autoridades sanitarias a que mejoren su excelente propuesta del kit anti-COVID-19 basados en recomendaciones actuales y estar expectantes siempre ante la evidencia que se va forjando a la par del transcurrir de la pandemia, mejorando los fármacos otorgados y la atención en el primer

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5893

nivel de atención, lo cual, sin duda, disminuirá la morbilidad y la mortalidad en general.

REFERENCIAS

1. https://www.anahuac.mx/mexico/noticias/Kit-Medico-contra-el-COVID-19.
2. http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202101/038.
3. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397 (10274): 605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.
4. https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-aspirin-does-not-improve-survival-for-patients-hospitalised-with-covid-19
5. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2021; 325 (14): 1426-1435. doi: 10.1001/jama.2021.3071.
6. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Medina F, Farizano Salazar D, Andino G, Ruiz Diaz NE, Kawerin P, Meza E, Dellamea S, Aquino A, Flores V, Martemucci CN, Vernengo MM, Martinez SM, Segovia JE, Aguirre MG. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020; 21 (1): 965. doi: 10.1186/s13063-020-04813-1.
7. https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/
8. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, Lopez-Sendon J, da Luz P, Verret L, Audet S, Dupuis J, Denault A, Pelletier M, Tessier PA, Samson S, Fortin D, Tardif JD, Busseuil D, Goulet E, Lacoste C, Dubois A, Joshi AY, Waters DD, Hsue P, Lepor NE, Lesage F, Sainturet N, Roy-Clavel E, Bassevitch Z, Orfanos A, Stamatescu G, Grégoire JC, Busque L, Lavallée C, Hétu PO, Paquette JS, Deftereos SG, Levesque S, Cossette M, Nozza A, Chabot-Blanchet M, Dubé MP, Guertin MC, Boivin G; COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Respir Med 2021; S2213-2600 (21): 00222-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8.
9. Vallianou NG, Tsilingiris D, Christodoulatos GS, Karampela I, Dalamaga M. Anti-viral treatment for SARS-CoV-2 infection: A race against time amidst the ongoing pandemic. Metabol Open 2021; 10: 100096. doi:10.1016/j.metop.2021.100096.
10. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, Kalil Filho R, Junior VM, Soeiro AM, Tognon AP, Veiga VC, Martins PA, Moia DDF, Sampaio BS, Assis SRL, Soares RVP, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Monfardini F, Guimarães HP, Ponce de Leon D, Dulcine M, Pinheiro MRT, Gunay LM, Deuring JJ, Rizzo LV, Koncz T, Berwanger O; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021: NEJMoa2101643. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
11. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, López-Guzmán C, Zamudio-Severino GM, et al. Baricitinib in patients with severe pneumonia due to COVID-19 in Veracruz, Mexico. J Anesth Crit Care Open Access 2020; 13 (1): 17-20. DOI: 10.15406/jaccoa.2021.13.00464.
12. https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19
13. Del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Sánchez-Diaz JS, Peniche-Moguel KG, Aparicio-Sánchez EE, Segura-Rodríguez OI, Aguilar-Silva A, García-Hernández O, Escobar-Huerta A, Ahumada-Zamudio A, Velasco-Caicero AR, González-Segovia O, Pacheco-Pérez EJ, Munguia-Sereno AE, Contreras-Sánchez ER, Hernández-Hernández SN, Medrano-Rios LJ, Rosas-Lozano AL. Oral anticoagulation with rivaroxaban as thromboprophylaxis in patients recovered from COVID-19 pneumonia in Veracruz, Mexico [abstract]. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5 (Suppl 1).
14. Mancilla-Galindo J, García-Méndez JÓ, Márquez-Sánchez J, Reyes-Casarrubias RE, Aguirre-Aguilar E, 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. EXCLI J 2021; 20: 199-222. doi: 10.17179/excli2021-3413.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 428-433.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4107

Síndrome de mano diabética: un diagnóstico clínico frecuentemente olvidado

Diabetic hand syndrome: a frequently forgotten clinical diagnosis.

Mario Andrés Hernández-Sómerson,[1] Johanna Pabón-Barrera,[2] Jaime Ortiz-Arroyo,[2] Juan David Zuluaga,[3] Hernando Marín-Calderón[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de mano diabética es una complicación frecuente y poco valorada por el personal de salud. Clásicamente se describe como anormalidades osteoarticulares relacionadas con la diabetes de larga evolución, el mal control metabólico y complicaciones microvasculares. Sin embargo, otras alteraciones, como la afectación de la piel, la infección de la mano y el atrapamiento de nervios periféricos, forman parte de este padecimiento.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, en tratamiento con insulinoterapia intensiva, que consultó por padecer ampollas, no dolorosas, en los dedos y las palmas de ambas manos, asociadas con debilidad, cambios en la sensibilidad y rigidez de las mismas. Tenía complicaciones microvasculares debido a nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética, su hemoglobina glucosilada era del 10.9%. Al examen físico se documentaron hallazgos semiológicos compatibles con bullosis diabeticorum y queiroartropatía diabética.

CONCLUSIONES: El daño osteoarticular, dermatológico y neuropático de la mano debe reconocerse por el personal de salud como una complicación específica de la diabetes de larga evolución. Su detección temprana es de gran valor para evitar la progresión y orientar la búsqueda de complicaciones microvasculares. El diagnóstico de esta afección es clínico, por tanto, se aconseja realizar una evaluación rutinaria de las manos del paciente diabético, con el fin de iniciar un manejo multidisciplinario que mejore los desenlaces.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; neuropatía diabética; retinopatía.

Abstract

BACKGROUND: Diabetic hand syndrome is a frequent complication and is little valued by health personnel. Classically it is described as osteoarticular abnormalities related to long-standing diabetes, poor metabolic control, and microvascular complications. However, other disorders, such as skin involvement, infection of the hand and entrapment of peripheral nerves are part of this illness.

CLINICAL CASE: A 66-year-old man, with a history of long-standing type 2 diabetes mellitus, undergoing intensive insulin therapy, consulted for presenting non-painful blisters on the fingers and palms of both hands, associated with weakness, changes in sensitivity and rigidity of the same. He had microvascular complications due to nephropathy, retinopathy and diabetic neuropathy, his glycated hemoglobin was 10.9%. Physical examination documented semiological findings compatible with diabetic bullosis and diabetic cheiroarthropathy.

CONCLUSIONS: Osteoarticular, dermatological and neuropathic involvement of the hand should be recognized by health personnel as a specific complication of long-standing diabetes. Its early detection is of great value to prevent its progression and guide the search for microvascular complications. The diagnosis of this entity

[1] Médico especialista en Medicina interna. Servicio de clínicas médicas, Hospital Universitario Mayor–MEDERI. Docente de la Facultad de ciencias de la salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
[2] Médico hospitalario, Servicio de clínicas médicas, Hospital Universitario Mayor–MEDERI, Bogotá, Colombia.
[3] Médico residente de tercer año en Medicina interna, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: 26 de marzo 2020
Aceptado: 10 de agosto 2020

Correspondencia
Mario Andrés Hernández Sómerson
somerson18@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Sómerson MA, Pabón-Barrera J, Ortiz-Arroyo J, Zuluaga JD, Marín-Calderón H. Síndrome de mano diabética: un diagnóstico clínico frecuentemente olvidado. Med Int Mex 2022; 38 (2): 428-433.

is clinical; therefore, it is advisable to carry out a routine evaluation of the hands of the diabetic patient, in order to install multidisciplinary management that will improve the outcomes.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; Diabetic neuropathy; Retinopathy.

ANTECEDENTES

El daño osteoarticular de la mano asociado con la diabetes fue descrito por Lundbaek en 1957 en personas jóvenes con diabetes tipo 1 de larga duración, que tenían rigidez incapacitante de la mano secundaria a enfermedad vascular.[1] Más tarde Rosembloom acuñó el término movilidad articular limitada y Benedetti el de queiroartropatía para referir los hallazgos osteoarticulares en las manos de lactantes diabéticos asociados con alteraciones del crecimiento y complicaciones microvasculares.[2,3]

Aunque no se dispone en la bibliografía de una definición formal de mano diabética, este término se ha utilizado para denominar las tres condiciones principales de afectación osteoarticular en las manos: la movilidad articular limitada, la contractura de Dupuytren y la tenosinovitis flexora o dedo en gatillo.[4] Sin embargo, deben tenerse en cuenta los síndromes de atrapamiento de nervios periféricos (mediano y cubital), la infección, también llamada mano diabética tropical, y la afectación cutánea, en especial la bullosis diabeticorum, la necrobiosis lipoídica diabeticorum y el granuloma anular.[5] Por tanto, resulta más adecuado nombrarlas como síndrome de mano diabética para agruparlas como una sola entidad, propia de personas con diabetes tipos 1 y 2 de larga duración, asociada con control glucémico inadecuado y complicaciones microvasculares.[4,5]

Se comunica el caso de un hombre adulto con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución, en terapia insulínica, con mal control metabólico y afectación severa de las manos, dados por limitación a la movilidad articular, neuropatía y manifestaciones dermatológicas, con el objetivo de revisar la bibliografía disponible sobre el tema y describir los hallazgos semiológicos característicos de esta complicación.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, dedicado a realizar ventas por internet, tenía el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada 15 años atrás, en tratamiento con insulina glargina 24 UI subcutáneas diarias e insulina lispro 7 UI subcutáneas preprandiales, con mal apego al tratamiento farmacológico y no farmacológico. También refirió la amputación de la falange media y distal del segundo dedo de la mano derecha por infección necrotizante cuatro años antes. Ingresó al servicio de urgencias por padecer ampollas de hasta 2 cm de diámetro en los dedos y la región palmar de ambas manos, no dolorosas y no asociadas con traumatismo alguno ni con picadura de insectos. Tres meses atrás manifestó las mismas lesiones que desaparecieron al cabo de cuatro semanas sin tratamiento alguno y sin dejar cicatriz. Al interrogatorio, el paciente refirió en los últimos seis meses: dolor tipo corrientazo, hipoestesias en los dedos, debilidad y rigidez en ambas manos.

Además, polidipsia, poliuria y episodios documentados de hiperglucemia e hipoglucemia en su domicilio. Al examen físico, no se encontró alteración en sus signos vitales, se observó sudoración profusa, disartria leve y somnolencia. Se observaron lesiones cutáneas tipo ampolla en la parte lateral del quinto dedo de la mano derecha con diámetro de 15 mm, de contenido claro, bordes ligeramente eritematosos, sin dolor a la palpación y otras lesiones en fase de costra melicérica, con diámetros entre 10 y 20 mm a nivel del pulpejo del tercer y cuarto dedos de la misma mano y en la región palmar (**Figura 1**). Estas manifestaciones cutáneas fueron compatibles con *bullosis diabeticorum* (enfermedad ampollosa del diabético). Por otra parte, se observó hipotrofia de la musculatura interósea, tenar e hipotenar de ambas manos, signo del predicador (**Figuras 2 y 3**) y signo de la mesa, hallazgos característicos de queiroartropatía diabética. Su glucemia de ingreso fue de 32 mg/dL. Se hospitalizó ante la hipoglucemia mayor y por los hallazgos clínicos se consideró descartar un proceso infeccioso en las manos. Los estudios de laboratorio al ingreso mostraron hemoglobina de 11 g/dL, sin alteración

Figura 1. Mano derecha. Lesión ampollosa en el quinto dedo. Lesiones en fase de costra melicérica en la región palmar y los pulpejos de tercer y cuarto dedos.

Figura 2. Signo del predicador (vista lateral). Incapacidad para oponer completamente las superficies palmares de los dedos.

en la línea leucocitaria ni plaquetaria, proteína C reactiva normal, creatinina de 1.2 mg/dL, nitrógeno ureico de 20 mg/dL y hemoglobina glucosilada de 10.9%. Su microalbuminuria fue superior a 300 µg, no se documentaron trastornos electrolíticos. La ecografía Doppler arterial no demostró estenosis significativas en los miembros superiores ni inferiores, se realizaron velocidades de neuroconducción que mostraron polineuropatía crónica sensitiva y motora con afectación axonal y mielínica en las cuatro extremidades, compatibles con neuropatía diabética. El examen oftalmológico mostró signos de retinopatía diabética no proliferativa bilateral. Al considerar las manifestaciones clínicas, la diabetes mellitus de larga data,

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4107

Figura 3. Signo del predicador (vista frontal).

Figura 4. Mano derecha, control a las dos semanas. Desaparición de las lesiones en el cuarto y quinto dedos y la palma sin dejar cicatriz.

el mal control metabólico y las manifestaciones microvasculares de la enfermedad, se estableció el diagnóstico definitivo de síndrome de mano diabética con afectación predominantemente cutánea, neuropática y osteomuscular. El paciente fue dado de alta luego del control adecuado de la glucemia al séptimo día de hospitalización. A su egreso se medicó con metformina 2000 mg al día, linagliptina 5 mg al día, insulinoterapia en esquema intensivo y gabapentina 300 mg al día. No se prescribió ningún tratamiento farmacológico de las lesiones dermatológicas, que se aliviaron al cabo de dos semanas (**Figura 4**) y desaparecieron sin dejar cicatrices a las cuatro semanas. Se inició manejo ambulatorio multidisciplinario por endocrinología, nutrición clínica, medicina de rehabilitación y neurología.

DISCUSIÓN

La mano diabética es una complicación subvalorada, que guarda estrecha relación con la duración de la enfermedad, el mal control glucémico y las complicaciones microvasculares. Bajo este término, se agrupan el daño osteoarticular, la infección necrotizante, el atrapamiento de los nervios periféricos y manifestaciones dermatológicas de la mano.[4] Debido a que no existe una definición formal y que tales hallazgos pueden estar presentes en individuos no diabéticos, la prevalencia encontrada en la bibliografía es muy variable.

El paciente del caso comunicado mostraba hallazgos característicos de movilidad articular limitada, también llamada queiroartropatía diabética. Ésta se manifiesta con rigidez dolorosa de los dedos de la mano, contracturas flexoras fijas de las pequeñas articulaciones, así como deterioro en la motilidad fina y la fuerza de prensión.[6] Dos hallazgos semiológicos presentes en el caso en mención apoyaron fuertemente el diagnóstico: el signo del predicador y el signo de la mesa. En el primero, el paciente debe oponer las superficies anteriores de ambas manos, con el codo flexionado y el carpo extendido, se considera positivo si el paciente es incapaz de aproximar las superficies palmares de los dedos.[7] El signo de la mesa consiste en colocar la palma de la mano y los dedos sobre una superficie dura y plana, una prueba positiva demuestra que el paciente no puede tener contacto completo con dicha superficie por contracturas flexoras fijas.[6,7] Otras manifestaciones osteoarticulares incluyen la contractura de Dupuytren y la tenosinovitis flexora o dedo en gatillo. La primera consiste en el engrosamiento, acortamiento y fibrosis de la fascia palmar, que lleva consigo contractura y flexión de los dedos de la mano, frecuentemente acompañadas de dolor.[8] En personas no diabéticas, el daño es mayor en el cuarto y quinto dedos, mientras en diabéticos, principalmente se ven afectados el tercer y cuarto dedos, es bilateral, pero la enfermedad tiene un curso más leve que en no diabéticos.[7,8] El dedo en gatillo es causado por la proliferación de tejido fibrótico de la vaina tendinosa, llevando a limitación y restricción del movimiento del tendón. Afecta principalmente al primero, tercer y cuarto dedos, por lo general, no causa dolor.[7]

Las manifestaciones dermatológicas del síndrome de mano diabética suelen ser infrecuentes. La enfermedad ampollosa diabética, encontrada en este caso, es una lesión rara que afecta principalmente las regiones acrales con predominio en los miembros inferiores. Se caracteriza por la aparición espontánea no inflamatoria de ampollas de gran tamaño y forma asimétrica, rodeadas de piel sana y contenido estéril.[9] Las lesiones suelen ser múltiples, no dolorosas y, tal como en nuestro caso, tienen curación luego de 2 a 6 semanas sin dejar cicatriz, pero las recurrencias son frecuentes.[10] La necrobiosis lipoídica diabeticorum consiste en múltiples pápulas descamativas, indoloras que se desarrollan dentro de placas con centro atrófico, asociadas con telangiectasias superficiales, a la larga pueden ulcerarse y solo del 10 al 20% se alivian espontáneamente.[11] El granuloma anular, por su parte, es una lesión papular de expansión gradual, en forma de anillo con hiperpigmentación central y diámetros entre 0.5 y 5 cm, hasta un 10% de los pacientes pueden tener formas generalizadas.[11] La duración de las lesiones es variable, la gran mayoría cura espontáneamente sin dejar cicatriz.[12]

Por otra parte, la infección de la mano del paciente diabético es una causa poco reconocida de morbilidad y mortalidad; la gran mayoría de los casos están descritos en el continente africano y en países tropicales, de donde deriva su denominación como mano diabética tropical.[13] Varios factores de riesgo se han vinculado con su aparición: bajo nivel socioeconómico, mal control glucémico, desnutrición, mayor duración de la diabetes, la picadura de insectos o traumatismo menor en las manos y posiblemente la neuropatía periférica.[14] En general, se considera una infección polimicrobiana, *Staphylococcus aureus* es el germen más aislado, seguido de *Streptococcus*, *Klepsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli* y anaerobios. La administración de antibiótico de amplio espectro, así como el drenaje quirúrgico de abscesos y el desbridamiento temprano de tejidos son la base del tratamiento, aún así, la necesidad de amputación varía en las distintas series entre el 10 y el 53% de los casos.[14,15]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4107

Por último, la compresión de los nervios mediano y cubital a nivel del carpo son los dos síndromes de atrapamiento encontrados con más frecuencia en personas diabéticas. Las manifestaciones clínicas no difieren de las de personas sin diabetes y los signos de Tinel y Phalen son igual de válidos para aumentar la sospecha clínica; los estudios de neuroconducción y ultrasonografía confirmarían el diagnóstico.[16,17]

CONCLUSIONES

El síndrome de mano diabética constituye una complicación subdiagnosticada asociada con el mal control metabólico, el daño microvascular y la larga evolución de la diabetes. La detección temprana de la afectación osteoarticular, neuropática y dermatológica de la mano es de gran valor para evitar su progresión, ya que son causa de discapacidad y deterioro en la calidad de vida de estos pacientes. Es mandatorio que el personal de salud conozca los hallazgos clínicos característicos de esta entidad y realice una evaluación rutinaria de las manos del paciente diabético, con el fin de iniciar un manejo multidisciplinario que mejore los desenlaces.

REFERENCIAS

1. Lundbaek K. Stiff hands in long-term diabetes. Acta Medica Scandinavica 1957; 158: 447-451. doi: 10.1111/j.0954-6820.1957.tb15511.x.
2. Rosenbloom AL. Limitation of finger joint mobility in diabetes mellitus. J Diabetes Complications 1989; 3: 77-87. doi: 10.1016/0891-6632(89)90016-0.
3. Benedetti A, Noacco C. Juvenile diabetic cheiroarthropathy. Acta Diabetol Lat 1976; 13: 54-67. doi: 10.1007/BF02591582.
4. Proubasta I. La mano diabética. Rev Iberoam Cir Mano 2015; 43 (2): 135-141. DOI: 10.1016/j.ricma.2015.09.001.
5. Fitzgibbons PG, Weiss AP. Hand manifestations of diabetes mellitus. J Hand Surg 2008; 33A: 771-775. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2008.01.038.
6. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility síndrome in diabetes mellitus: a minireview. World J Diabetes 2015; 6 (9): 1108-112. doi: 10.4239/wjd.v6.i9.1108.
7. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? J Diabetes Complications 2010; 24: 154-162. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.12.009.
8. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. Clin Rheumatol 2013; 32: 527-533. doi: 10.1007/s10067-012-2144-8.
9. Parex I. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 519-531.
10. Basarb T, Munn SE, Mcgrath J, Rusell-Jones R. Bullosis diabeticorum: a case report and literature review. Clin Exp Dermatol 1995; 20: 218-220. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01305.x.
11. Mendes AL, Junior VH, Miot HA. Diabetes mellitus and the skin. An Bras Dermatol 2017; 92 (1): 8-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175514.
12. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Eisner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. Am J Clin Dermatol 2017; 18 (4): 541-553. doi: 10.1007/s40257-017-0275-z.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tropical diabetic hand syndrome: Dar es Salaam, Tanzania, 1998-2002. MMRW Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 969-970.
14. Abbas ZG, Archibald LK. Tropical diabetic hand syndrome epidemiology, pathogenesis and management. Am J Clin Dermatol 2005; 6 (1): 21-28. doi: 10.2165/00128071-200506010-00003.
15. Okpara TC, Ezeala-Adikaibe BA, Omire O, Nwonye E, Maluze J. Tropical diabetic hand syndrome. Ann Med Healtj SCi Res 2015; 5 (6): 473-475. doi: 10.4103/2141-9248.177978.
16. Rota E, Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. World J Diabetes 2016; 7 (17): 342-353. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.342.
17. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2002; 25 (3): 565-569. doi: 10.2337/diacare.25.3.565.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 434-441.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4132

Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas

Severe pneumocystis pneumonia treated with chloroquine and clindamycin in an AIDS patient allergic to sulfonamides.

Obed Adrián Márquez-Quiroz,[1] Óscar Israel Flores-Barrientos,[2] Jorge Torres-Pérez,[3] Jesús Manuel Barrueta-Alegría,[4] Marco Aurelio Gonzales-Romo[5]

Resumen

ANTECEDENTES: La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es causa frecuente de dificultad respiratoria en pacientes con infección por VIH, cerca del 90% de los casos ocurren en sujetos con conteo de CD4+ < 200 células/µL; la incidencia ha disminuido considerablemente con el tratamiento antirretroviral, pero la mortalidad continúa siendo alta, alrededor del 12%. Las manifestaciones clínicas son variables, desde una exploración física normal en casos leves hasta disnea, crépitos y taquicardia en casos más severos; la anormalidad de laboratorio más característica es la hipoxemia y es frecuente observar elevación de lactato deshidrogenasa > 500 U/L, aunque no es patognomónico.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 23 años, de ocupación estudiante, VIH positivo, alérgico a las sulfonamidas, en quien se diagnosticó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y recibió tratamiento con cloroquina y clindamicina. Fue necesaria la administración de prednisona concomitante a la administración de los antibióticos.

CONCLUSIONES: El tratamiento antibiótico de elección es trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 15-20 mg/kg/día con base en el trimetoprim, durante un periodo de 21 días; en casos moderados a severos debe prescribirse esteroide, el de elección es prednisona, también durante 21 días. Para pacientes con alergias a las sulfonamidas existen tratamientos alternativos, como primaquina 30 mg al día más clindamicina 600 mg cada 6 horas también por 21 días.

PALABRAS CLAVE: *Pneumocystis jirovecii*; neumonía; alergia; trimetoprim; sulfametoxazol; clindamicina; primaquina.

Abstract

BACKGROUND: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is a frequent cause of respiratory distress in patients with HIV infection, about 90% of cases occur in those with a CD4+ count < 200 cells/mm^3. Incidence has decreased severely with antiretroviral treatment, but mortality continues to be high: around 12%. The clinical manifestations are variable, from a normal physical examination in mild cases to dyspnea, crackles and tachycardia in more severe cases. Most characteristic laboratory abnormality is hypoxemia, and lactate dehydrogenase > 500 U/L is frequently observed, although it is not pathognomonic.

CLINICAL CASE: A 23-year-old male patient, with a student occupation, HIV positive, allergic to sulfonamides, who was diagnosed with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and received treatment with chloroquine and clindamycin. The administration of prednisone concomitant to the administration of antibiotics was necessary.

CONCLUSIONS: The antibiotic treatment of choice is trimethoprim/sulfamethoxazole at a dose of 15-20 mg/kg/day based on trimethoprim, for a period of 21 days; in moderate

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Internista e infectólogo. Jefe del Servicio de Infectología.
[3] Internista. Jefe del Servicio de Medicina Interna.
[4] Internista y profesor titular del curso de Medicina Interna.
[5] Médico especialista en Anatomía patológica.
Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco, México.

Recibido: 3 de abril 2020
Aceptado: de septiembre 2020

Correspondencia
Obed Adrián Márquez Quiroz
oamq_22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Márquez-Quiroz OA, Flores-Barrientos OI, Torres-Pérez J, Barrueta-Alegría JM, Gonzales-Romo MA. Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas. Med Int Méx 2022; 38 (2): 434-441.

to severe cases, steroids must be used, prednisone is of choice for 21 days as well. For patients with sulfonamide allergies, there are alternative treatments, such as primaquine 30 mg/day PO plus clindamycin 600 mg qid also for 21 days.

KEYWORDS: *Pneumocystis jirovecii*; Pneumonia; Allergy; Trimethoprim; Sulfamethoxazole; Clindamycin; Primaquine.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años, de ocupación estudiante, homosexual rol pasivo, negó consumo de alcohol y tabaco, así como exposición a biomasa. No tenía antecedentes quirúrgicos ni traumáticos, negó hemotransfusiones y hospitalizaciones previas. Como antecedentes de mayor relevancia era alérgico a las sulfonamidas y tenía infección por VIH de 6 meses de diagnóstico. Inició su padecimiento actual dos semanas previas al manifestar tos no productiva, acompañada de disnea de esfuerzo que fue progresiva hasta llegar a disnea de reposo, razón por la que acudió a su centro de salud de donde fue referido a urgencias de esta unidad. Al momento de su ingreso sus signos vitales eran los siguientes: presión arterial 121/70 mmHg, frecuencia cardiaca 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 26 por minuto, temperatura 36.5ºC; se observaba delgado y con uso de músculos accesorios para la ventilación, incluyendo tirajes supraesternales e intercostales, la exploración de fondo de ojo fue normal, el precordio rítmico e hiperdinámico, en cuanto a la exploración pulmonar, había crépitos difusos e incremento de la percepción de los frémitos a la palpación. La exploración del abdomen, genitales, región perianal y extremidades fue normal. El electrocardiograma se encontró prácticamente normal, la radiografía de tórax reveló infiltrados bilaterales con patrón en alas de mariposa (**Figura 1**) y en la tomografía se observaron zonas difusas de vidrio delustrado (**Figura 2**). En los estudios de laboratorio (**Cuadro 1**) llamó la atención la lactato deshidrogenasa de 816 U/L y en la gasometría arterial se observó alcalosis respiratoria descompensada hipoxémica; se calculó un gradiente alvéolo arterial de 58 mmHg. Lo anterior hizo sospechar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se inició tratamiento empírico individualizado a este caso en particular; sin embargo, fue necesario

Figura 1. Radiografía de tórax en proyección posteroanterior, se observan zonas de llenado alveolar a nivel parahiliar bilateral, con patrón en alas de mariposa.

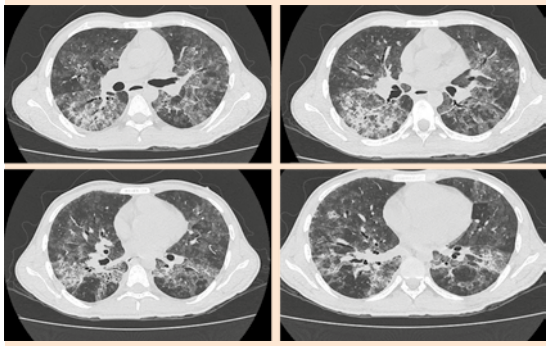

Figura 2. Tomografía computada en corte axial en ventana pulmonar, se observan zonas difusas de vidrio despulido.

obtener muestras de esputo para corroborar el diagnóstico; como la tos del paciente no era productiva fue necesario inducir la expectoración con mirconebulizaciones de solución hipertónica NaCl 3% y salbutamol, al obtenerse la muestra de esputo se envió al laboratorio y se tiñó con Wright-Giemsa, en la que se observaron formas quísticas de *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 3A**); adicionalmente se hicieron tinciones de Gram y de Ziehl-Neelsen, que fueron negativas para coinfección bacteriana y *M. tuberculosis*, respectivamente, en la tinción de Ziehl-Neelsen se logró observar formas tróficas de *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 3B**). En cuanto al tratamiento, las guías mencionan la administración de cloroquina 50 mg al día más clindamicina 600 mg cada 6 horas como alternativa al trimetoprim; debido a que en nuestra unidad no contábamos con primaquina, se decidió administrar 25 mg de cloroquina más 600 mg de clindamicina cada 6 horas durante 21 días. La enfermedad se catalogó como severa ante la hipoxemia y gradiente alvéolo-arterial de oxígeno elevado, por lo que fue necesaria la administración de prednisona concomitante a la administración de los antibióticos, iniciando con 40 mg cada 12 horas del día 1 al 5, del día 6 al 10 se administraron

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso y al finalizar el tratamiento

Dato	Valor (al ingreso)
Hemoglobina	13.5 g/dL
Hematócrito	39.6%
Leucocitos	8400/µL
Linfocitos	1800 U/L
Neutrófilos	6720/µL
Estimado de CD4+	180/µL
Plaquetas	362,000/µL
Estudios de laboratorio	
	Al ingreso / **Al finalizar el tratamiento**
Glucosa (mg/dL)	77 / 80
BUN (mg/dL)	17.1 / 15.
Creatinina (mg/dL)	1.8 / 0.9
Urea (mg/dL)	36 / 25
Sodio (mmol/L)	136 / 138
Potasio (mmol/L)	4.8 / 4.6
Cloro (mmol/L)	102 / 105
Lactato deshidrogenasa (mmol/L)	816 / 416
Gasometría arterial	
	Al ingreso / **Al finalizar el tratamiento**
Fracción inspirada de oxígeno (%)	21 / 21
Presión parcial arterial de oxígeno (mmHg)	68.9 / 93
Presión parcial arterial de CO_2 (mmHg)	24.20 / 35
Bicarbonato de sodio HCO_3 (mmol/L)	22.20 / 19.02
pH	7.57 / 7.40
Saturación arterial de oxígeno (%)	96.0% / 98.0
Gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (mmHg)	58 /
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	328 / 428

40 mg cada 24 horas y del día 11 al 21, 20 mg al día. También recibió apoyo mediante oxígeno suplementario, pero no requirió ventilación

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4132

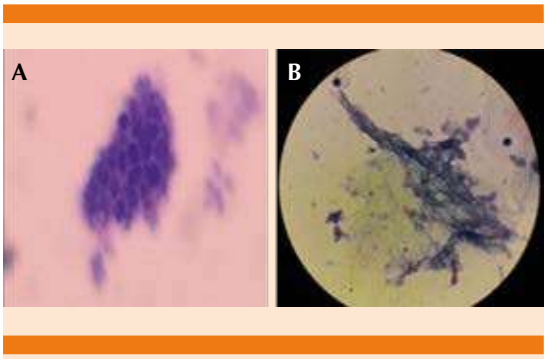

Figura 3. A. Tinción de Wright en la que se observan formas tróficas y quísticas de *Pneumocystis jirovecii*. **B.** Tinción de Ziehl-Neelsen en la que se observan formas tróficas de *Pneumocystis jirovecii*.

mecánica invasiva. El paciente tuvo evolución favorable, con descenso de lactato deshidrogenasa a 416 U/L, estudios de laboratorios dentro de los parámetros de corte y gasometría arterial prácticamente normal al final del tratamiento. Al inicio y al final del tratamiento se realizó un electrocardiograma y se hizo valoración del fondo de ojo; no hubo cambios en el intervalo QT ni alteraciones en el fondo de ojo. El paciente fue egresado por mejoría y actualmente está en seguimiento por la consulta externa.

DISCUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis* es causada por el hongo ubicuo *Pneumocystis jirovecii* (*P. carini* solo infecta ratas y *jirovecii* específicamente humanos). La infección inicial ocurre en la infancia temprana; alrededor del 66% de los niños tienen anticuerpos para *P. jirovecii* entre los 2 y 5 años de edad.[1] Se piensa que *P. jirovecii* se disemina por dispersión aérea, la enfermedad puede resultar de una infección adquirida o de la reactivación de una infección latente, el 90% de los casos ocurre en pacientes con conteo de CD4+ menor a 200 células /mm^3, otros factores de riesgo incluyen CD4 < 14%, muguet oral, episodios previos de neumonía por *Pneumocystis*, neumonía bacteriana, pérdida de peso involuntaria y carga viral elevada.[2-7] En pacientes con VIH las manifestaciones clínicas son de inicio subagudo, disnea progresiva, fiebre, tos no productiva, disconfort torácico que empeora en días o semanas. La neumonía fulminante observada en pacientes que no tienen VIH es inusual. En pacientes con VIH en reposo la exploración física por lo general es normal; sin embargo, en esfuerzo puede haber taquipnea, taquicardia y crépitos difusos. La candidiasis oral es una coinfección frecuente. En muchos casos la fiebre podría ser el signo predominante. La enfermedad extrapulmonar es rara, puede ocurrir en cualquier órgano y con frecuencia se asocia con pentamidina aerosolizada para profilaxis.[8,9,10] La hipoxemia es la anormalidad de laboratorio más característica, puede variar de leve, moderada a severa de acuerdo con el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (leve < 35 mmHg, moderada de 35 a 45 mmHg, Severa: > 45 mmHg). La desaturación de oxígeno frecuentemente es anormal, pero inespecífica. La elevación de la deshidrogenasa láctica mayor a 500 mg/dL es frecuente, pero inespecífica. La radiografía de tórax típicamente demuestra infiltrados intersticiales bilaterales difusos y simétricos en vidrio despulido desde los hilios, en patrón en alas de mariposa. Los hallazgos atípicos en las radiografías incluyen quistes, nódulos, bulas, enfermedad asimétrica de localización superior, adenopatía intratorácica y neumotórax. La cavitación y el derrame pleural son poco frecuentes en ausencia de malignidad o infección con otros patógenos. De hecho, del 13 al 18% de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis* tienen otra causa concomitante de disfunción pulmonar, como tuberculosis, sarcoma de Kaposi pulmonar o neumonía bacteriana. En la tomografía de tórax se observa patrón de vidrio despulido en parches.[11-19] Para el diagnóstico se requiere muestra de secreción bronquial obtenida por lavado bronquioalveolar o expectoración inducida, ya que la expectoración espontánea

tiene baja sensibilidad;[18,19,20] en las tinciones de Giemsa, Diff-Quik y Wright pueden observarse los quistes y las formas tróficas, pero no tiñen la pared quística; en cambio, las tinciones de metamina argéntica de Gomori-Grocott, Gram-Weigert, violeta de cresilo y azul de toludina sí tiñen la pared quística. La reacción en cadena de polimerasa es un método alternativo altamente sensible para el diagnóstico.[21-24]

Todos los pacientes adolescentes y adultos con un conteo de CD4+ menor de 200 células/mm^3 o un porcentaje menor a 14% deben recibir profilaxis primaria contra neumonía por *Pneumocystis jirovecii;*[25] los pacientes que reciben primetamina y sulfadiazina para tratamiento de la toxoplasmosis no requieren profilaxis.[26] El agente de elección para la profilaxis es trimetoprim con sulfametoxazol en una sola dosis diaria; para los pacientes que no toleran tal fármaco existen alternativas, como: dapsona, dapsona más leucovorin más primetamina, pentamidina aerosolizada y atovaquona.[26-33] La profilaxis primaria se suspenderá cuando en respuesta a la terapia antirretroviral haya incremento del conteo de CD4+ a más de 200 células/mm^3 de manera sostenida por más de tres meses. El tratamiento de elección contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 15 a 20 mg/kg con base en el trimetoprim.[33,34] Los pacientes con enfermedad moderada a severa, definida por una presión parcial de oxígeno menor de 70 mmHg respirando oxígeno ambiente o un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno mayor a 35 mmHg, deben recibir terapia coadyuvante con corticosteroides tan pronto como sea posible, de preferencia en las primeras 72 horas de haber iniciado el tratamiento contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El esteroide de elección es prednisona, usando el siguiente esquema: del día 1 al 5, 40 mg cada 12 horas, del día 6 al 10, 40 mg cada 24 horas y del día 11 al 21, 20 mg cada 24 horas; de ser necesario el uso de la vía intravenosa puede administrarse metilprednisolona 75% de la dosis de prednisona.[35-41] En cuanto a la terapia antirretroviral, ésta debe iniciarse en las primeras dos semanas del diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis*; el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica es poco frecuente, pero se ha descrito, ocurriendo semanas después del episodio de neumonía por *Pneumocystis,* cursando con fiebre y recurrencia o exacerbación de los síntomas respiratorios, incluyendo tos y disnea, así como aumento de los infiltrados en la radiografía; el manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica asociado con *Pneumocystis jirovecii* no se ha establecido del todo; sin embargo, algunos expertos recomiendan administrar esteroides en pacientes con deterioro respiratorio.[42-45] Es importante vigilar los posibles efectos adversos asociados con los fármacos prescritos. En los pacientes infectados con VIH que tienen tasa alta (20% a 85%) de efectos adversos al trimetoprim/sulfametoxazol, éstos incluyen: exantema (30-55%), fiebre (30-40%), leucopenia (30-40%) trombocitopenia (15%), azoemia (1-5%), hepatitis (20%) e hipercalemia. En cuanto a los fármacos alternativos, los efectos adversos son los siguientes: metahemoglobinemia y hemólisis en pacientes tratados con dapsona y primaquina; exantema y fiebre con dapsona; azoemia, pancreatitis, hipo o hiperglucemia, leucopenia, alteraciones electrolíticas y arritmias cardiacas con pentamidina; anemia, exantema, fiebre y diarrea con primaquina y clindamicina; cefalea, náusea, diarrea, exantema y elevación de transaminasas con atovaquona.[46] La profilaxis secundaria debe iniciarse inmediatamente al haber completado de manera exitosa el tratamiento antimicrobiano y deberá mantenerse hasta que haya ocurrido la reconstitución inmunológica en respuesta al tratamiento antirretroviral. La profilaxis secundaria se suspenderá cuando el conteo de CD4+ sea mayor a 200 células/mm^3 y se haya mantenido así por más de tres meses. Deberá reintroducirse la profilaxis primaria y se-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4132

cundaria cuando el conteo de CD4+ descienda a menos de 100 células/mm^3, en caso de pacientes con un conteo de CD+ entre 100 y 200 células/mm^3 que tengan una carga viral por encima de los niveles de detección, puede no requerirse en pacientes con un conteo de CD4+ entre 100 y 200 células/mm^3 que mantengan carga viral indetectable por al menos 3 a 6 meses. Si ocurre un episodio de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con conteo de CD4+ mayor a 200 células/mm^3 que recibe terapia antirretroviral, es razonable continuar con la profilaxis de por vida o hasta que aumenten las concentraciones de CD4+ en respuesta al tratamiento antirretroviral.[46,47]

REFERENCIAS

1. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics 1978; 61 (1): 35-41.
2. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii*hominis isolates in recurrent pneumocystosis. J Infect Dis 1995; 172 (2): 595-598. doi: 10.1093/infdis/172.2.595.
3. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. QJM 1998; 91 (12): 813-820. doi: 10.1093/qjmed/91.12.813.
4. Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. J Infect Dis 2000; 182 (4): 1192-1198. doi: 10.1086/315824.
5. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. N Engl J Med 1990; 322 (3): 161-165. doi: 10.1056/NEJM199001183220304.
6. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. J Infect Dis 1998; 178 (4): 1126-1132. doi: 10.1086/515658.
7. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. AIDS 2001; 15 (14): 1831-1836. doi: 10.1097/00002030-200109280-00012.
8. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984; 100 (5): 663-671. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-663.
9. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, Alcabes P, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS 1998; 12 (8): 885-893. doi: 10.1097/00002030-199808000-00011.
10. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997; 10 (3): 401-418. doi: 10.1128/CMR.10.3.401.
11. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. Lancet 1988; 2 (8619): 1049-1051. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90066-9.
12. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. Am Rev Respir Dis 1988; 137 (4): 796-800. doi: 10.1164/ajrccm/137.4.796.
13. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, Weber R, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7 (1): 39-45.
14. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. Chest 1995; 108 (4): 946-951. doi: 10.1378/chest.108.4.946.
15. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, Bernard E, et al. Pneumothorax in AIDS. Ann Intern Med 1991; 114 (6): 455-459. doi: 10.7326/0003-4819-114-6-455.
16. Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. Am J Med 1994; 97 (6): 515-522. oi: 10.1016/0002-9343(94)90346-8.
17. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Intern Med 1984; 101 (1): 1-7. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-1.
18. Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb W, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. AJR Am J Roentgenol 1997; 169 (4): 967-975. doi: 10.2214/ajr.169.4.9308446.
19. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, Andreu J, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol 2003; 13 (5): 1179-1184. doi: 10.1007/s00330-002-1641-6.
20. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, de Salvador F, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* after effective treatment of *P. carinii* pneumonia is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1998; 26 (2): 509-510. doi: 10.1086/517099.

21. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis 2016; 214 (6): 862-872. doi: 10.1093/infdis/jiw085.

22. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. Clin Infect Dis 2008; 46 (12): 1928-1930. doi: 10.1086/588564.

23. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, Grant P, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Clin Infect Dis 2011; 53 (2): 197-202. doi: 10.1093/cid/cir335.

24. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of *pneumocystis* pneumonia using serum (1-3)-beta-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. J Thorac Dis 2015; 7 (12): 2214-2225. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.27.

25. Yamagishi T, Yoshida S, Fukutake K, Utsumi K, Ichinose K, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989; 38 Suppl 5 (Suppl 5): 1-9.

26. Heald A, Flepp M, Chave JP, Malinverni R, et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. The Swiss HIV Cohort Study. Ann Intern Med 1991; 115 (10): 760-763. doi: 10.7326/0003-4819-115-10-760.

27. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995; 332 (11): 693-9. doi: 10.1056/NEJM199503163321101.

28. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck-Schattenkerk JK, Nielsen T, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. N Engl J Med 1992; 327 (26): 1836-1841. doi: 10.1056/NEJM199212243272603.

29. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, Hoepelman A, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. J Infect Dis 1995; 171 (6): 1632-1636. doi: 10.1093/infdis/171.6.1632.

30. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Heald A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1995; 20 (3): 531-541. doi: 10.1093/clinids/20.3.531.

31. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, Olivares R, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. N Engl J Med 1993; 328 (21): 1514-1520. doi: 10.1056/NEJM199305273282102.

32. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. J Infect Dis 1999; 180 (2): 369-376. doi: 10.1086/314893.

33. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pnkeumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1998; 339 (26): 1889-1895. doi: 10.1056/NEJM199812243392604.

34. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette S, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993; 328 (21): 1521-1527. doi: 10.1056/NEJM199305273282103.

35. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. Ann Intern Med 1996; 124 (9): 792-802. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00003.

36. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, Lundgren J, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5 (7): 726-731.

37. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu A, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 1990; 323 (21): 1451-1457. doi: 10.1056/NEJM199011223232104.

38. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323 (21): 1500-1504. doi: 10.1056/NEJM199011223232131.

39. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1990; 113 (1): 14-20. doi: 10.7326/0003-4819-113-1-14.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4132

40. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. Chest 1998; 114 (5): 1258-1263. doi: 10.1378/chest.114.5.1258.

41. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD006150 (3): CD006150. doi: 10.1002/14651858.CD006150.

42. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 2009; 4 (5): e5575. doi: 10.1371/journal.pone.0005575.

43. Akgun KM, Miller RF. Critical care in human immunodeficiency virus-infected patients. Semin Respir Crit Care Med 2016; 37 (2): 303-317. doi: 10.1055/s-0036-1572561.

44. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. PLoS One 2010; 5 (7): e11416. doi: 10.1371/journal.pone.0011416.

45. Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after Pneumocystis pneumonia: a cautionary case series. AIDS 2009; 23 (13): 1794-1796. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d9b20.

46. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. B1. Federal HIV/AIDS Prevention and Control Office, Federal Ministry of Health, March 2008.

47. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, Cavassini N, et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis pneumonia: prospective multicentre study. AIDS 2004; 18 (15): 2047-2053. doi: 10.1097/00002030-200410210-00009.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 442-447.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4144

Pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco

Purulent pericarditis with cardiac tamponade.

Jonatan Saldaña-Xolalpa,[1] Jocelyne Herrera-Flores[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La pericarditis purulenta es una afección poco frecuente; ocurre solo en un 5% de los casos de pericarditis, es resultado de infecciones sistémicas o localizadas en otros órganos y su mortalidad es de, incluso, el 40%, pues puede llevar a taponamiento e insuficiencia orgánica múltiple.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 51 años de edad con taponamiento cardiaco secundario a pericarditis purulenta con sepsis, en quien fue necesario realizar pericardiocentesis de emergencia y posteriormente drenaje del derrame pericárdico recidivante mediante ventana pericárdica subxifoidea; sin embargo, el desenlace fue catastrófico.

CONCLUSIONES: La pericarditis purulenta es infrecuente y puede manifestarse con taponamiento cardiaco, constituyendo una emergencia que requiere procedimientos inicialmente invasivos y farmacológicos; sin embargo, su evolución suele ser letal en muchas ocasiones.

PALABRAS CLAVE: Pericarditis; taponamiento; pericardiocentesis.

Abstract

BACKGROUND: Purulent pericarditis is a rare entity. It occurs only in 5% of cases of pericarditis, it develops as a result of systemic or localized infections in other organs and it has a mortality of up to 40%, as it can lead to tamponade and multiple organ failure.

CLINICAL CASE: A 51-year-old male patient presented with cardiac tamponade secondary to purulent pericarditis with sepsis, meriting emergency pericardiocentesis and later drainage of the recurrent pericardial effusion through subxiphoid pericardial window; however, the outcome was catastrophic.

CONCLUSIONS: Purulent pericarditis is infrequent and can present with cardiac tamponade, constituting an emergency that requires initially invasive and pharmacological procedures; however, its evolution is often fatal.

KEYWORDS: Pericarditis; Tamponade; Pericardiocentesis.

[1] Residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz, México.
[2] Médico pasante de servicio social. Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Recibido: 6 de abril 2020

Aceptado: 7 de septiembre 2020

Correspondencia
Jonatan Saldaña Xolalpa
jonatansal@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Saldaña-Xolalpa J, Herrera-Flores J. Pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco. Med Int Mex 2022; 38 (2): 442-447.

ANTECEDENTES

El pericardio es una serosa que envuelve al corazón y está formada por dos hojas, la visceral o epicardio y la parietal. Esta última tiene un grosor de aproximadamente 2 mm y entre ellas se encuentran entre 15 y 35 mL de líquido seroso, que es un ultrafiltrado del plasma. El pericardio parietal tiene una capa externa fibrosa compuesta, a su vez, de múltiples capas de fibras colágenas intercaladas con fibras elásticas y una serosa con microvellosidades especializadas en la secreción de líquido pericárdico.[1]

La pericarditis purulenta es una enfermedad poco frecuente, se manifiesta en aproximadamente el 1% de los casos,[2] se distingue por derrame pericárdico de naturaleza purulenta, suele producirse por extensión desde un foco infeccioso bacteriano contiguo o por diseminación hemática, la infección primaria es poco frecuente.[3] El cuadro clínico es muy severo y puede evolucionar a taponamiento cardiaco o ser la primera manifestación clínica, por tanto, el diagnóstico y tratamiento tempranos son obligatorios, pues, de lo contrario, puede conducir a sepsis con insuficiencia orgánica múltiple, produciendo desenlaces fatales.[3,4]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, originario y residente de Veracruz, México, ocupación campesino, como antecedente tenía hipertensión arterial y alcoholismo suspendido. Fue hospitalizado previamente por neumonía y derrame pericárdico, recibió tratamiento con colchicina, indometacina, furosemida, losartán y egresó por mejoría.

Reingresó a hospitalización por tener accesos de tos con expectoración hialina, disnea progresiva hasta ortopnea y edema generalizado de miembros pélvicos. A la exploración física el paciente tenía temperatura de 36ºC, presión arterial 80/40 mmHg, frecuencia cardiaca 50 lpm, frecuencia respiratoria 26 rpm, estaba despierto, pálido, tenía ingurgitación yugular grado III, los ruidos cardiacos abolidos, no se palpó choque de la punta y pulso paradójico presente, tórax con disminución de los ruidos respiratorios bibasales, miembros pélvicos con edema generalizado blando no doloroso, pulsos distales presentes. La analítica de ingreso reportó: leucocitos 30,460, neutrófilos 83%, glucosa 309, urea 125, BUN 58, creatinina sérica 2.39 mg/dL, sodio 129 mmol/L, potasio 5.64 mmol/L, cloro 90.50 mmol/L, calcio 8.94 mmol/L, CKMB 28 U/L, CK 61 U/L, AST 1035 U/L, ALT 1439, LDH 943 U/L, proteinuria 30 mg/dL, gasometría arterial pH 7.33, pCO_2 18 mmHg, pO_2 54, HCO_3 13.8 mmol/L, lactato 5.9 mmol/L, BE -16.1, resto sin alteraciones. El electrocardiograma rítmico con taquicardia sinusal y bajo voltaje QRS < 0.7 mV en todas las derivaciones, sin datos de isquemia o lesión miocárdica (**Figura 1**); la radiografía de tórax demostró aumento de la silueta cardiaca sin datos de neumonía o derrame pleural (**Figura 2**). El ecocardiograma transtorácico mostró una imagen de derrame pericárdico global de

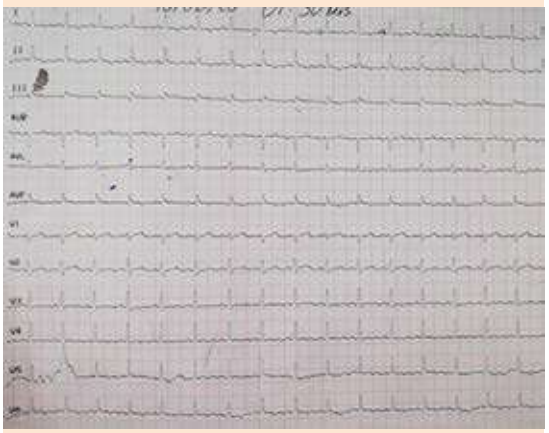

Figura 1. Electrocardiograma de ingreso.

Figura 2. Radiografía posteroanterior de tórax al ingreso con aumento de tamaño de la silueta cardiaca.

400 mL con separación de hoja anterior 19 mm y posterior 19 mm, función ventricular derecha disminuida TAPSE 11 mm, FEVI 61%, válvulas cardiacas sin alteraciones. **Figura 3**

Figura 3. Ecocardiografía transtorácica con derrame pericárdico 400 mL con afectación en la movilidad del ventrículo derecho.

Con los hallazgos clínicos y de gabinete se estableció el diagnóstico de taponamiento cardiaco secundario a pericarditis aguda; se realizó pericardiocentesis (**Figura 4**) de forma urgente; se extrajeron 500 mL de líquido purulento con lo que mejoró el estado hemodinámico, registrando presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 80 lpm; examen físico-químico del líquido reportó: aspecto purulento, leucocitos 86,070 cél/mm^3, neutrófilos 89%, linfocitos 20%, proteínas 230 mg/dL, tinción de Gram positiva, BAAR negativa, ADA 39 U/L; el cultivo de líquido pericárdico y hemocultivos reporta-

Figura 4. Pericardiocentesis de emergencia por taponamiento con 500 mL de líquido purulento drenado.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4144

ron crecimiento de *Streptococcus agalactiae*, sensible a levofloxacino, moxifloxacino con resistencia a vancomicina.

Se inició tratamiento antibiótico con levofloxacino, colchicina y ácido acetilsalicílico, el paciente ingresó a terapia intensiva de adultos donde manifestó nuevamente hipotensión sostenida, ingurgitación yugular, ruidos cardiacos abolidos e hipoxemia; se inició ventilación mecánica y vasopresor con norepinefrina e inotrópico con dobutamina, valorado por el servicio de cirugía general ya que no se contaba con cirugía cardiotorácica, que realizó ventana pericárdica, drenaje y aseo quirúrgico; se encontró un pericardio engrosado, se drenaron 100 mL de material purulento, epicardio con natas fibrino-purulentas y se tomó biopsia de pericardio. El paciente reingresó a terapia intensiva con ventilación mecánica y estado de choque, manifestó taquicardia ventricular y posteriormente asistolia, se iniciaron maniobras de reanimación cardiaca sin obtener retorno a la circulación espontánea y el paciente falleció. El reporte histopatológico fue inflamación basófila del pericardio.

DISCUSIÓN

La pericarditis purulenta es una afección rara pero fulminante, frecuentemente letal.[5] En las series de países occidentales, los microorganismos más frecuentes son estafilococos, estreptococos y neumococos y las lesiones asociadas predominantes son el empiema (50%) o la neumonía (33%).[6] En pacientes inmunodeprimidos o después de una cirugía cardiaca son más comunes *Staphylococcus aureus* (30%) y los hongos (20%).[7] También se han documentado microorganismos anaerobios procedentes de la orofaringe.[8] La infección puede ser hematógena o por propagación contigua desde el espacio retrofaríngeo, las válvulas cardiacas y el diafragma.[9] En términos clínicos, se manifiesta como una grave enfermedad febril y la sepsis subyacente puede ser predominante en la enfermedad.[6-9] La sospecha de pericarditis purulenta es una indicación de pericardiocentesis urgente, que es diagnóstica, el líquido puede ser francamente purulento y un cociente de glucosa pericárdica: glucosa sérica bajo (media, 0.3) y recuento de glóbulos blancos en líquido pericárdico alto, con proporción importante de neutrófilos (recuento celular medio, 2.8/µL; el 92% neutrófilos), distingue la pericarditis purulenta de la tuberculosa (cociente de glucosa, 0.7; recuento celular, 1.7/µL; el 50% neutrófilos) y la neoplásica (cociente de glucosa, 0.8; recuento celular, 3.3/µL; el 55% neutrófilos). El líquido debe ser enviado para estudio bacteriano, fúngico y tuberculoso, con sangre para cultivos y toma de otras muestras según la manifestación clínica.[10] La pericarditis purulenta debe manejarse de forma agresiva, ya que la muerte es inevitable si no se trata, mientras que con un tratamiento integral se ha documentado un 85% de supervivencia tras el episodio y buen pronóstico a largo plazo.[11] Debe iniciarse de manera empírica un tratamiento antimicrobiano intravenoso hasta que los resultados microbiológicos estén disponibles. El drenaje es decisivo. Los derrames purulentos suelen ser muy loculados y propensos a reacumularse rápidamente. La trombólisis intrapericárdica es un tratamiento posible en casos de derrame loculado para conseguir un drenaje adecuado antes de recurrir a la cirugía. Debe considerarse la pericardiostomía subxifoidea y el lavado de la cavidad pericárdica. Esto permite un drenaje más completo del derrame, ya que las loculaciones pueden lisarse manualmente.[10,11]

El taponamiento cardiaco es la compresión lenta o rápida del corazón que pone en peligro la vida, debida a la acumulación pericárdica de líquido, pus, coágulos o gas como consecuencia de inflamación, traumatismo, rotura cardiaca o disección aórtica.[10,12] Los signos clínicos que muestra un paciente con taponamiento

cardiaco incluyen taquicardia, hipotensión, pulso paradójico, aumento de la presión venosa yugular, ruidos cardiacos atenuados, reducción del voltaje electrocardiográfico con alternancia eléctrica y aumento de la silueta cardiaca en la radiografía de tórax en los casos de derrames de acumulación lenta. En un paciente con sospecha clínica de taponamiento cardiaco se requieren diversas herramientas diagnósticas.[13] El electrocardiograma puede mostrar signos de pericarditis, con voltajes QRS especialmente bajos y alternancia eléctrica. Se considera generalmente que ambos signos electrocardiográficos son una expresión del efecto de amortiguación del líquido pericárdico y corazón oscilante.[10] La ecocardiografía es, por sí sola, la herramienta diagnóstica más útil para identificar el derrame pericárdico y calcular su tamaño, su localización y su impacto hemodinámico. Además, la ecocardiografía se usa para guiar la pericardiocentesis con excelentes seguridad y eficacia.[13] El tratamiento del taponamiento cardiaco incluye el drenaje del líquido pericárdico, preferiblemente mediante pericardiocentesis con aguja, usando una guía fluoroscópica o ecocardiográfica, y debe realizarse sin demora en pacientes inestables. Como alternativa, el drenaje puede realizarse quirúrgicamente, sobre todo en algunas situaciones, como la pericarditis purulenta o en casos urgentes en los que se produce sangrado pericárdico.[10,13]

Por último, los principales factores de riesgo asociados con mal pronóstico incluyen fiebre alta (> 38°C o > 100.4°F), curso subagudo (síntomas que duran bastantes días sin un claro inicio agudo), evidencia de derrame pericárdico importante (es decir, espacio diastólico libre de ecos > 20 mm), taponamiento cardiaco y ausencia de respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) los primeros 7 días.[10]

En el caso expuesto el paciente tenía el antecedente de hospitalización por neumonía, documentándose como factor de riesgo, ingreso al hospital con datos clínicos de taponamiento cardiaco que se corroboró posteriormente con los estudios de imagen y estado de choque de aparente origen cardiogénico, que remitió al realizar la pericardiocentesis de urgencia y drenar 500 mL de líquido purulento, mejorando la hemodinamia del paciente transitoriamente y se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro; sin embargo, horas después manifestó nuevamente estado de choque de origen cardiogénico y séptico agregado con datos de disfunción orgánica cardiovascular, renal y metabólica sin respuesta al tratamiento quirúrgico con ventana pericárdica más debridación y farmacológico con vasopresor; finalmente, el paciente tuvo un desenlace fatal.

CONCLUSIONES

La pericarditis purulenta ocurre en un porcentaje muy bajo de las pericarditis, la forma de diseminación es por contigüidad o vía hematógena principalmente, la forma primaria es muy poco frecuente; su forma de manifestación puede ser con síntomas como fiebre, disnea, dolor torácico o taponamiento cardiaco y posterior aparición de sepsis, como en nuestro caso, el diagnóstico y tratamiento deben establecerse de forma temprana con antibióticos de amplio espectro y drenaje pericárdico para evitar desenlaces catastróficos, como el caso comunicado.

REFERENCIAS

1. Zipes DP. Braunwald´s Hert Disease. 11ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2019; 1662.
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. Heart 2015; 101: 1159-68. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306362.
3. Baltasar J, Valerio R. Pericarditis purulenta complicada con taponamiento cardiaco secundario a quiste hidatídico hepático abscesificado. Rev Esp Cardiol 2009; 62 (8): 948-949. DOI: 10.1016/S0300-8932(09)72084-6.
4. Hastbacka J, Kolho E, Pettila V. Purulent pneumococcal pericarditis: a rarity in the antibiotic era. J Crit Care 2002; 17 (1): 251-254. doi: 10.1053/jcrc.2002.36758.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4144

5. Vargas A, Gómez E, Uribe A J, et al. Pericarditis purulenta: presentación de un caso y diagnóstico diferenciales. Arch Cardiol Méx 2006; 76 (1): 83-89.
6. Sagrista-Sauleda J, Barrabés JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1661-1665. doi: 10.1016/0735-1097(93)90592-o.
7. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. Am J Med Sci 1975; 59: 68-78. doi: 10.1016/0002-9343(75)90323-x.
8. Brook I, Frazier EH. Microbiology of acute purulent pericarditis. A 12-year experience in a military hospital. Arch Intern Med 1996; 156: 1857-1860.
9. Goodman LJ. Purulent pericarditis. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2000; 2: 343-50. doi: 10.1007/s11936-996-0008-8.
10. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, et al. Artículo especial Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. Rev Esp Cardiol 2015; 68 (12): 1126.e1-1126.e46. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.10.011.
11. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, Trinchero R, Spodick DH, Adler Y. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2010; 11: 712-722. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283340b97.
12. Dejar-Fadel W, Ramírez S, Flores M. Pericarditis purulenta, un caso exitoso. Rev Med Hosp Gen Méx 2013; 76 (4): 195-199.
13. Gabier M. Cardiac tamponade secondary to purulent pericarditis diagnosed with the aid of emergency department ultrasound. Am J Emerg Med 2017; 35 (8): 1212.e1-1212.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.068.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 448-456.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4145

Parálisis periódica tirotóxica

Thyrotoxic periodic paralysis.

Lucía de Fátima Arroyo-Garza, Adriana Josefina Ortiz-Morales, Ricardo Emilio Varela-Jiménez

Resumen

ANTECEDENTES: La parálisis periódica tirotóxica es una complicación infrecuente y potencialmente fatal del hipertiroidismo. Se caracteriza por episodios de debilidad muscular de las extremidades de predominio inferiores y de inicio proximal, hipocalemia y tirotoxicosis bioquímica. La incidencia en asiáticos es del 1.8% y del 0.1-0.2% en el resto de la población hipertiroidea no asiática; sin embargo, no existen registros epidemiológicos en México que establezcan la incidencia real de esta afección.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican dos casos, el primero, un paciente masculino de 28 años de edad con exposición a pegamento (Resistol) y *thinner*, inició su padecimiento con debilidad de las extremidades inferiores y caída de su propia altura. Mostró datos clínicos de tirotoxicosis (taquicardia, orbitopatía tiroidea y bocio difuso) e hipocalemia. Se estableció el diagnóstico subsecuente de hipertiroidismo de manera bioquímica. El caso número 2 era un paciente masculino de 38 años de edad con antecedente de vitíligo que inició su padecimiento con pérdida súbita de la fuerza de las extremidades inferiores que le impedía la deambulación. No mostró datos clínicos de tirotoxicosis. Se identificó hipocalemia y posteriormente tirotoxicosis bioquímica.

CONCLUSIONES: En México existen pocos casos descritos de esta enfermedad y, debido a su riesgo fatal, sería útil proponer la realización de un perfil tiroideo de manera rutinaria ante un paciente con parálisis muscular e hipocalemia, ya que la ausencia de tirotoxicosis clínica no descarta el diagnóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Parálisis; hipocalemia; hipertiroidismo.

Abstract

BACKGROUND: Thyrotoxic periodic paralysis is an infrequent and potentially lethal complication of hyperthyroidism. It is characterized by muscle weakness episodes affecting legs more than arms with proximal muscle predominance. The incidence in Asians is 2% and of 0.1-0.2% in the rest of the hyperthyroid population, with no epidemiologic records in Mexico that can establish the real incidence of this condition.

CLINICAL CASES: There are reported two cases: *Case number 1*. A 28-year-old male patient, with a history of thinner and adhesive inhalation, presented to the emergency department with new onset of weakness of lower limbs and fall from his own height. He presented thyrotoxic signs and symptoms (tachycardia, thyroid orbitopathy and diffuse goiter) and hypokalemia. Hyperthyroidism was subsequently diagnosed biochemically. *Case number 2*. A 38-year-old male patient, with history of vitiligo, presented to the emergency department with acute muscle weakness of the lower limbs that impeded him from walking. No thyrotoxic signs were found on examination. Hypokalemia was documented and the patient was later diagnosed with hyperthyroidism.

CONCLUSIONS: Only a few cases of this condition have been described in Mexico. Because of its lethal potential, the performance of a thyroid profile made routinely in patients with paralysis and hypokalemia would be useful since the absence of thyrotoxic signs and symptoms does not exclude the diagnosis.

KEYWORDS: Paralysis; Hypokalemia; Hyperthyroidism.

Servicio de Medicina interna, Hospital General de Saltillo, Coahuila, México.

Recibido: 6 de abril 2020

Aceptado: 7 de septiembre 2020

Correspondencia
Lucía de Fátima Arroyo Garza
luciadefatima@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Arroyo-Garza LF, Ortiz-Morales AJ, Varela-Jiménez RE. Parálisis periódica tirotóxica. Med Int Méx 2022; 38 (2): 448-456.

ANTECEDENTES

La parálisis periódica tirotóxica es un padecimiento poco descrito en Latinoamérica, por lo que su incidencia real en México se desconoce. Por eso es importante dar a conocer esta enfermedad y proponer el cribado de laboratorio específico para disminuir el número de casos no diagnosticados.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 28 años de edad con antecedente de toxicomanías (inhalación de resistol y *thinner*) diariamente durante los últimos 4 años y con última exposición una semana previa a su ingreso. Inició su padecimiento el día de su ingreso, al padecer debilidad de las extremidades inferiores y caída de su propia altura. Negó antecedente familiar y personal de episodios similares y de tirotoxicosis. A la exploración física tenía taquicardia con frecuencia cardiaca de 125 latidos por minuto; orbitopatía tiroidea leve no activa; retracción palpebral; bocio difuso, sin soplo ni frémito y no doloroso (índice de Wayne 10 puntos); extremidades inferiores con fuerza $^{1}/_{5}$, extremidades superiores con fuerza $^{2}/_{5}$, ROTS ¼ en las cuatro extremidades; y pares craneales íntegros. Los exámenes de laboratorio mostraron potasio de 1.7 mEq/L, glucosa 108 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL y una TFGe de 143 mL/min por 1.73 m^2; la gasometría arterial con pH de 7.42, pCO_2 36 mmHg y HCO_3 23.4 mmol/L. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal. Se realizó reposición intravenosa de 160 mEq de cloruro de potasio por dos vías periféricas a 10 mEq/hora en cada una, corrigendo a 4.4 mEq en 24 horas y recobrando la fuerza de las cuatro extremidades. Ante los síntomas y signos clínicos de hipertiroidismo del paciente, se solicitó perfil tiroideo que evidenció TSH < 0.01 µUI/mL, T4L 4.91 µUI/mL, T4T 21.77 µUI/mL y T3T 8.23 µUI/mL, razón por la que se inició tiamazol 20 mg/día y propanolol 20 mg cada 8 horas y se estableció el diagnóstico tiroideo de enfermedad de Graves por la existencia del bocio difuso.

Caso 2

Paciente masculino de 38 años de edad con antecedente de vitíligo, inició su padecimiento el día de su ingreso con pérdida de la fuerza súbita de las extremidades inferiores que le impedía la deambulación. Negó antecedente familiar y personal de episodios similares o de hipertiroidismo. A la exploración física tenía signos vitales normales; manchas acrómicas, simétricas y con límites netos, diseminadas a los párpados, la región perioral, el cuello, las puntas de los dedos, las palmas y las plantas (**Figura 1**); extremidades inferiores con fuerza $^{1}/_{5}$ y ROTS ¼, y extremidades superiores con fuerza $^{3}/_{5}$ y ROTS ¼. Sin afectación en los pares craneales. Índice de Wayne de 0. Se identificó en los exámenes de laboratorio: potasio sérico de 1.6 mEq/L, glucosa 122 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL y TFGe de 113 mL/min por 173 m^2. No se reportaron anormalidades en el equilibrio ácido-base. El electrocardiograma mostró aplanamiento de las ondas T (**Figura 2**). Se realizó reposición con 220 mEq de cloruro de potasio vía central a 20 mEq/hora, corrigendo a 4.8 mEq con recuperación completa de la fuerza en las extremidades. Se realizó un perfil tiroideo para descartar parálisis periódica tirotóxica, que evidenció TSH < 0.001 µUI/mL, T4L 2.68 µUI/mL, T4T 9.09 µUI/mL y T3T 1.96 µUI/mL, por lo que se inició tiamazol a dosis de 10 mg al día.

DISCUSIÓN

Las parálisis hipocalémicas no periódicas (PNPH) se deben a un déficit de potasio por aumento en la pérdida (**Cuadro 1**)[1] y las parálisis

Figura 1. Paciente con vitíligo con manchas acrómicas y bilaterales en los párpados, la región perioral, el cuello, las puntas de los dedos, las palmas y las plantas. Se observan islotes de piel sana dentro de la mancha acrómica **(B)** característicos del vitíligo.

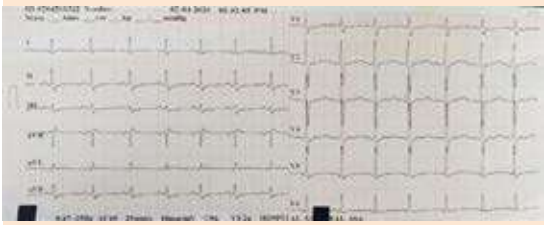

Figura 2. Electrocardiograma que muestra aplanamiento de las ondas T.

hipocalémicas periódicas (PPH) se deben a una redistribución de potasio del espacio extracelular al intracelular y los ataques ocurren de manera recurrente.[2] A su vez, las parálisis hipocalémicas también pueden clasificarse según sean de origen primario o secundario. La de origen primario, también denominada parálisis hipocalémica familiar (PPHF), de herencia autosómica dominante y de variante periódica, predomina en los países occidentales.[2,3] Entre las causas secundarias, responsables de la mayoría de los casos (51.7%), la causa más común es la tirotoxicosis (20.6%), seguida del dengue (13.7%), acidosis tubular renal (10.3%), síndrome de Gitelman (3.4%) y síndrome de Conn (3.4%).[3] Cuando la causa de la parálisis hipocalémica es por tirotoxicosis, se le denomina parálisis periódica tirotóxica y ésta es la causa de parálisis hipocalémica que predomina en Asia.[2,3]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4145

Cuadro 1. Causas de hipocalemia[1]

Aumento de la pérdida	Extrarrenal 1. Pérdida digestiva (diarrea) 2. Pérdida cutánea (sudoración, quemaduras) Renal 1. Diuréticos 2. Vómitos 3. Trastornos tubulares 4. Exceso de mineralocorticoide (hiperaldosteronismo, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, corticosteroides o esteroides tópicos potentes) 5. Cetoacidosis diabética 6. Inhalación de tolueno 7. Derivados de penicilina
Redistribución al interior de las células	Ácido básico 1. Alcalosis metabólica Hormonal 1. Insulina 2. Agonistas β_2 adrenérgicos (por ejemplo, salbutamol) 3. Antagonistas adrenérgicos alfa 4. Aldosterona Estado anabólico 1. Administración de vitamina B_{12} o B_9 2. Nutrición parenteral total 3. Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos Otras 1. Parálisis periódica hipocalémica 2. Parálisis periódica tirotóxica 3. Hipotermia 4. Seudohipocalemia 5. Toxicidad por bario

La parálisis periódica tirotóxica es una forma de parálisis periódica adquirida y emergencia infrecuente del hipertiroidismo.

Entre las causas de tirotoxicosis, destaca la enfermedad de Graves como origen hasta del 96.3% de los casos de parálisis periódica tirotóxica.[2,3] Entre los pacientes con enfermedad de Graves, el 26% tiene parálisis periódica tirotóxica.[4] Otras causas pueden ser la excesiva administración exógena de hormona tiroidea, la administración de agentes reductores de peso que contienen T3, tiroiditis subaguda, tirotoxicosis inducida por amiodarona, bocio nodular tóxico, adenoma tiroideo y tiroiditis linfocítica.[2,5,6]

Epidemiología

La verdadera incidencia de parálisis periódica tirotóxica se desconoce en México, ya que no existen reportes epidemiológicos en la actualidad. La incidencia en pacientes hipertiroideos asiáticos es del 1.8% y del 0.1-0.2% en el resto de la población hipertiroidea no asiática.[5,7] Si bien es más frecuente en Asia, debido a la globalización e inmigración ha aumentado su incidencia en países occidentales.[2] A pesar de que el hipertiroidismo es más frecuente en mujeres, la parálisis periódica tirotóxica tiene predominio en varones (hombre:mujer, 26:1).[2] En el 80% de los casos se manifiesta entre 20 y 40 años de edad, con promedio de 30.6 años

al momento del diagnóstico, aunque la edad al diagnóstico puede ser desde 13 hasta 79 años de edad.[2,4,7,8,9]

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico que causa la hipocalemia en la parálisis periódica tirotóxica no es bien conocido. Se ha descrito que la hormona tiroidea aumenta la actividad de la bomba NaK-ATPasa de la membrana musculoesquelética, por lo que ocurre una redistribución de potasio al espacio intracelular con posterior hiperpolarización de la membrana muscular y parálisis de las fibras musculares.[2,3] Sin embargo, debido a que solo el 2% de los pacientes con hipertiroidismo llega a padecer parálisis periódica tirotóxica, se han propuesto otros mecanismos por los que pueda activarse la bomba NaK-ATPasa, entre ellos por medio de la epinefrina, la hiperinsulinemia y los andrógenos.[2,10] Si bien la patogenia de la PPHF son mutaciones genéticas específicas, la parálisis periódica tirotóxica también tiene un factor hereditario importante. El primer defecto genético identificado en la parálisis periódica tirotóxica fue la mutación R83H en el gen KCNE3.[11] Se han reportado mutaciones en el gen KCNJ18 que codifica los canales Kir2.6 de potasio altamente prevalentes en pacientes con parálisis periódica tirotóxica de Estados Unidos, Brasil y Francia (33%) y en Singapur (25.9%); sin embargo poco comunes en Hong Kong (1.2%) y Tailandia (0%).[12,13] Asimismo, se ha identificado en pacientes con parálisis periódica tirotóxica del sur de China y Taiwán un locus de susceptibilidad asociado con la parálisis periódica tirotóxica en el cromosoma 17q24.3 cerca del gen KCNJ2, que codifica los canales rectificadores internos de potasio Kir2.6 presentes en el músculo esquelético, confiriendo disminución en la salida de potasio y potenciando aún más la hipocalemia.[2,12,13] Recientemente se identificaron dos nuevos locus de susceptibilidad específicos de parálisis periódica tirotóxica en pacientes en China: DCHS2 en 4q31.3 y C11orf67 en 11q14.1.[4]

Manifestaciones clínicas

La parálisis periódica tirotóxica se manifiesta clínicamente de manera idéntica a la PPHF, a excepción de datos clínicos de enfermedad tiroidea que pudieran estar presentes. La búsqueda de antecedente familiar o personal de hipertiroidismo es de utilidad para guiar el diagnóstico, aunque se encuentra ausente en el 56.3% de los casos.[2] Un 21.5% de los pacientes con parálisis periódica tirotóxica tienen antecedente familiar de hipertiroidismo en un familiar de primer grado; un 24.4% antecedente personal de hipertiroidismo y un 12.6%, ambos.[2] Pero generalmente el antecedente familiar de parálisis periódica es nulo.[2,7,9] Además, es fundamental interrogar sobre los antecedentes de administración de medicamentos o suplementos, hábitos dietéticos y consumo recreativo de sustancias para descartar otras causas de hipocalemia (**Cuadro 1**).[1] Entre los antecedentes del paciente en el caso clínico 1, llama la atención la inhalación del adelgazador (*thinner*) de pintura y resistol. Ya que, si bien pudiera explicarse la hipocalemia por el abuso de tolueno, sustancia principal en estos inhalantes, no lo apoya la ausencia de otras alteraciones características de la intoxicación por tolueno, como ataxia, neuropatías craneales, aumento en el QT, náusea, vómito, dolor abdominal y típicamente acidosis metabólica.[1,14,15,16] Por otro lado, los datos clínicos de tirotoxicosis en el caso (exoftalmos, temblor distal, taquicardia, orbitopatía tiroidea y bocio difuso) apoyaron el diagnóstico de una parálisis periódica tirotóxica.

En la mayoría de los pacientes con parálisis periódica tirotóxica (52%) existe un factor desencadenante del episodio paralítico, como el ejercicio extenuante, el estrés emocional y el alto consumo de carbohidratos.[4] Otros estudios lo han reportado ser menos frecuente (34%).[2]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4145

Las infecciones respiratorias altas, el consumo de alcohol, la alta ingesta de sal, la menstruación, la exposición al frío, el traumatismo y la administración de medicamentos, como broncodilatadores, esteroides, epinefrina, acetazolamida y antiinflamatorios no esteroides son otros precipitantes reportados.[2] La enfermedad se manifiesta con episodios agudos de debilidad muscular de las extremidades, principalmente de las inferiores y de inicio proximal,[2] a diferencia del síndrome de Guillain-Barré en el que la debilidad de las extremidades es progresiva y comúnmente se acompaña de daño de los pares craneales, además de que en ésta no encontramos hipocalemia y no se alivia con la reposición de potasio.

Del 60 al 70% de los ataques de la parálisis periódica tirotóxica ocurren por la mañana, especialmente en el verano (35%) y otoño (30%).[2,17] En casos severos, pueden afectarse los músculos respiratorios y el sistema de conducción cardiaco, con riesgo de insuficiencia respiratoria y arritmias cardiacas, como fibrilación ventricular, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y taquicardia sinusal.[2,17] Los reflejos musculares están disminuidos o ausentes. Solo el 17% de los pacientes manifiesta signos y síntomas evidentes de tirotoxicosis (índice de Wayne > 19), dato consistente con los casos comunicados, que tuvieron un índice de Wayne de 10 y 0.[2] El índice de Wayne evalúa 9 síntomas (palpitaciones, intolerancia al frío, intolerancia al calor, aumento o disminución en el apetito, aumento o disminución en el peso, diaforesis, fatiga, disnea y nerviosismo) y 10 signos (tiroides palpable, tiroides sin soplo, exoftalmos, retracción palpebral, párpado flojo, movimientos hipercinéticos, temblor fino de los dedos, manos calientes y húmedas, taquicardia y fibrilación auricular) y puede obtenerse un puntaje total de 45; más de 19 puntos se considera tirotóxico, de 11 a 19 puntos dudoso y menos de 11 puntos eutiroideo.[2] Se ha mencionado en la bibliografía que los datos clínicos de tirotoxicosis pueden ser sutiles e incluso los episodios de parálisis hipocalémica pueden precederlos,[2,18] tal como se observó en el paciente del caso 2, quien no mostró datos clínicos de tirotoxicosis y el vitíligo fue el único dato relacionado con el hipertiroidismo por ser enfermedad autoinmunitaria. Debido a que los datos clínicos de hipertiroidismo en ocasiones están ausentes en pacientes que manifiestan parálisis periódica tirotóxica, sería importante la realización de un perfil tiroideo rutinario a los que tienen paresia e hipocalemia, tengan o no tengan datos clínicos de hipertiroidismo a la exploración física.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece al encontrar parálisis muscular, hipocalemia, TSH suprimida y elevación de T3 y T4 libres. La debilidad muscular significativa ocurre a concentraciones de potasio menores de 2.5 mEq/L y rara vez por arriba de estos valores.[19] En la parálisis periódica tirotóxica el promedio es de 2.00 mEq/L.[2,17,18,22] Por lo general, el grado de debilidad dependerá del grado de hipocalemia. También puede sobrevenir hipomagnesemia (presente en el 40% de los pacientes con hipocalemia) e hipofosfatemia.[2,20,21] La excreción urinaria de potasio estará disminuida debido a que la causa de la hipocalemia es por redistribución del potasio al interior de la célula, excluyendo pérdidas renales de potasio.[2,17,21,22] El gradiente transtubular de potasio (GTTK) y la relación potasio en orina/creatinina en orina son herramientas diagnósticas adecuadas para diferenciar si la causa de la hipocalemia es de origen renal o por redistribución transcelular de potasio.[2,21,23,24] Un gradiente transtubular de potasio mayor de 3 y una relación potasio en orina/creatinina en orina mayor de 2.5 indican pérdidas renales de potasio.[2,21,23,24] La hipofosfaturia e hipercalciuria son características de la parálisis periódica tirotóxica.[2,22] Se ha propuesto una relación calcio a fosfato urinarios mayor de 1.7 mg/mg para

diferenciar la parálisis periódica tirotóxica de la PPHF, con sensibilidad y especificidad para parálisis periódica tirotóxica del 100 y 96%, respectivamente.[22,25] También es común encontrar hipocreatinemia (0.6 ± 0.15 mg/dL), con elevada tasa de filtrado glomerular estimada (168.1 ± 37.8 mL/min por 1.73m^2) debido a un flujo sanguíneo renal aumentado a consecuencia del hipertiroidismo, dato consistente con el paciente del caso clínico 1, que mostró una creatinina sérica de 0.5 y una TFGe de 147 mL/min por 1.73m^2.[2] El equilibrio ácido base en la parálisis periódica tirotóxica se encontrará normal,[2,17,22] tal como ocurrió en los casos comunicados. La gasometría es de utilidad para descartar causas de parálisis hipocalémica secundarias, como el síndrome de Conn, que cursa con hipertensión y alcalosis metabólica, el síndrome de Gitelman, que cursa con alcalosis metabólica, y la acidosis tubular renal, que se manifiesta con acidosis metabólica.[3,21] También pudieron descartarse otras causas secundarias de parálisis hipocalémica, como la infección por dengue debido a la ausencia de manifestaciones clínicas típicas, como fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y erupción cutánea.[3]

Además de datos electrocardiográficos de hipocalemia, como aplanamiento e inversión de la onda T, onda U prominente y depresión del segmento ST, también pueden observarse otras anormalidades en la parálisis periódica tirotóxica, como taquicardia sinusal, QRS de alto voltaje y bloqueo atrioventricular de primer grado.[2,3,17,21] El nivel de FT_4 es directamente proporcional a la severidad de los signos y síntomas del hipertiroidismo.[2] Sin embargo, no existe correlación significativa entre el potasio sérico inicial y las concentraciones de FT_4.[2]

Existen pistas diagnósticas para la parálisis periódica tirotóxica que incluyen varones entre 20 y 40 años de edad sin antecedente familiar de parálisis periódica, con hipertensión sistólica, taquicardia, QRS de alto voltaje o bloqueo atrioventricular de primer grado en el electrocardiograma, equilibrio ácido base con excreción urinaria de potasio baja, hipofosfatemia con hipofosfaturia e hipercalciuria.[2] En los casos comunicados no fue posible descartar pérdidas urinarias de potasio por medio del GTTK y la relación potasio/creatinina urinarios debido a la ausencia de estudios en nuestra unidad hospitalaria. Sin embargo, los pacientes negaron enfermedades personales, como diabetes y antecedentes de vómito, diarrea o administración de medicamentos, como diuréticos, esteroides y derivados de la penicilina.[1,2,21] Además, en el caso 1 se sospechó parálisis periódica tirotóxica por los datos clínicos de tirotoxicosis y se estableció el diagnóstico tiroideo de enfermedad de Graves de manera clínica por la manifestación difusa del bocio y el exoftalmos. En el caso 2 se sospechó parálisis periódica tirotóxica por la asociación del hipertiroidismo con el vitíligo; además de que ambos casos eran varones entre la segunda y cuarta décadas de la vida, sin antecedente familiar de parálisis periódica y con equilibrio ácido base.

Tratamiento

El tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica consiste en la reposición de potasio intravenoso e inicio de fármacos antitiroideos para el control del hipertiroidismo. Deberá prestarse cuidado a la reposición de potasio y realizar vigilancia frecuente de las concentraciones del mismo debido al riesgo de hipercalemia de rebote, que se manifiesta en el 30 al 40% de los casos.[2,3,17,20,23] La administración de beta-bloqueadores no selectivos, como el propanolol, disminuye la respuesta adrenérgica del hipertiroidismo, lo que a su vez disminuye la actividad de la bomba Na/K-ATPasa, por lo que el tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica con estos agentes puede prevenir la aparición de nuevos ataques paralíticos.[6,17,22,26] Asimismo, los pacientes debe-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4145

rán ser advertidos de evitar factores precipitantes como medida preventiva de nuevos ataques de parálisis periódica tirotóxica.[5,8]

CONCLUSIONES

La parálisis periódica tirotóxica es una afección rara pero potencialmente fatal si no se detecta y trata oportunamente. Ante un paciente con debilidad muscular de las extremidades, deberá estar entre los diagnósticos diferenciales la parálisis hipocalémica y, una vez identificada la hipocalemia, realizar un perfil tiroideo de manera rutinaria para descartar el hipertiroidismo como causa, sobre todo si el paciente es un varón joven y no tiene antecedente familiar de parálisis periódica; ya que, si bien el paciente puede tener tirotoxicosis clínica, su ausencia no descarta el diagnóstico de parálisis periódica tirotóxica.

REFERENCIAS

1. Loscalzo J, Mount, DB. Electrolitos y equilibrio acidobásico. Fauci AS, Jameson JL, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (Ed), Harrison. Principios de Medicina Interna (página 9). McGraw-Hill Interamericana de España, 2010.
2. Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, Chiueh T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. Eur J Endocrinol 2013; 169 (5): 529-536. doi:10.1530/EJE-13-0381.
3. Garg RK, Malhotra HS, Verma R, Sharma P, et al. Etiological spectrum of hypokalemic paralysis: a retrospective analysis of 29 patients. Ann Indian Acad Neurol 2013; 16: 365-70. doi:10.4103/0972-2327.116934.
4. Zhao SX, Liu W, Liang J, Gao GQ, Zhang XM, Yao Y, Wang HN, Yuan FF, Xue LQ, Ma YR, Zhang LL, Ye XP, Zhang QY, Sun F, Zhang RJ, Yang SY, Zhan M, Du WH, Liu BL, Chen X, Song ZY, Li XS, Li P, Ru Y, Zuo CL, Li SX, Han B, Zhu H, Qiao J, Xuan M, Su B, Sun F, Ma JH, Chen JL, Tian HM, Chen SJ, Song HD, China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. Assessment of Molecular Subtypes in Thyrotoxic Periodic Paralysis and Graves Disease Among Chinese Han Adults: A Population-Based Genome-Wide Association Study. JAMA Netw Open 2019; 2 (5): e193348. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3348.
5. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Dudisa RJ Jr, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. Arch Intern Med 1989; 149 (11): 2597. doi: 10.1001/archinte.149.11.25.
6. Ko GTC, Chow, CC, Yeung VTF, Chan HHL, Li JKY, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. QJM 1996; 89 (6): 463. doi: 10.1093/qjmed/89.6.463.
7. Okinaka S, Shizume K, Uno S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A, Ito T. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. J Clin Endocrinol Metab 1957; 17 (12): 1454-1459.
8. Roh JG, Park KJ, Lee HS, Hwang JS. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis due to Graves' disease in 2 adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2019; 24 (2): 133-136. doi:10.6065/apem.2019.24.2.133.
9. Hsieh MJ, Lyu RK, Chang W, Chang K, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. Eur J Neurol 2008; 15 (6): 559. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02132.x.
10. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. J Am Soc Nephrol 2012; 23 (6): 985-8.
11. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (11): 4881-4. doi: 10.1210/jc.2002-020698.
12. Cheung CL, Lau KS, Ho AY, Lee KK, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thyrotoxic periodic paralysis at 17q24.3. Nat Genet 2012; 44: 1026-1029. doi: 10.1038/ng.2367.
13. Song IW, Sung CC, Chen CH, Cheng CJ, Yang SS, Chou YC, Yang JH, Chen YT, Wu JY, Lin SH. Novel susceptibility gene for non-familial hypokalemic periodic paralysis. Neurology 2016; 86 (13): 1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000002524.
14. Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. J Am Soc Nephrol 1991; 1 (8): 1019. doi: 10.1681/ASN.V181019.
15. Alper AT, Akyol A, Hasdemir H, Nurkalem Z, et al. Glue (toluene) abuse: increased QT dispersion and relation with unexplained syncope. Inhal Toxicol 2008; 20 (1): 37. doi: 10.1080/08958370701758304.
16. Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: A review. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52 (5): 479-489. doi: 10.3109/15563650.2014.923904.
17. Shiang JC, Cheng C, Tsai M, Hung Y, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. Eur J Endocrinol 2009; 161 (6): 911. doi: 10.1530/EJE-09-0553.
18. Trifanescu RA, Danciulescu-Miulescu R, Carsote M, Poiana C. Hypokalemic periodic paralysis as first sign of thyrotoxicosis. J Med Life 2013; 6 (1): 72-5.
19. Rose BD, Post TW. Hypokalemia. In: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, Rose BD, Post TW (Eds). New York: McGraw-Hill; 2001: 836.
20. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes.

Arch Intern Med 1999; 159 (6): 601. doi: 10.1001/archinte.159.6.601.

21. De Sequera O, Alcázar R, Albalate M. Trastornos del potasio. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al Día. http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-potasio-201

22. Salih M, van Kinschot CMJ, Peeters RP, Herder WW, et al. Thyrotoxic periodic paralysis: an unusual presentation of hyperthyroidism. Neth J Med 2017; 75 (8): 315-320.

23. Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. Arch Intern Med 2004; 164 (14): 1561. doi: 10.1001/archinte.164.14.1561.

24. Rojas-García W, Flórez-Romero A, Pinzón-Rincón D. Parálisis periódica hipocalémica: reporte de caso y revisión del tema. Repertorio de Medicina y Cirugía 2017; 26 (1): 35-38.

25. Lin SH, Chu P, Cheng CJ, Chu SJ, Hung YJ, Lin YF. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: spot urine calcium to phosphate ratio. Crit Care Med. 2006; 34: 2984-9. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000242249.10856.49.

26. Aggarwal R, Chugh P. Thyrotoxic periodic paralysis: a short clinical review. J Res Med Sci 2015; 3: 539-42. doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20150302.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4145

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 457-466.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Acidosis láctica por metformina, manejo con diferentes estrategias de sustitución renal

Lactic acidosis by metformin, management with different strategies of renal replacement.

Raúl Mellado-Orellana,[1] María José Ortega-Chavarría,[1] Gustavo Rojas-Velasco,[2] Patricia Ruiz-Palacios,[3] Enrique Juan Díaz-Greene,[4] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber[5]

Resumen

ANTECEDENTES: La mayoría de los casos severos de acidosis metabólica son causados por ácido láctico o cetonas (cetoacidosis diabética) y en menor proporción por metanol, etilenglicol, salicilatos y fármacos como la metformina.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican dos casos clínicos (mujer de 70 años y hombre de 63 años) con acidosis láctica por administración de metformina.

CONCLUSIONES: La acidosis láctica por metformina es una complicación descrita del tratamiento en los pacientes diabéticos; resalta la importancia de la terapia sustitutiva como opción terapéutica y la de un diagnóstico temprano.

PALABRAS CLAVE: Acidosis láctica; cetoacidosis diabética; metformina.

Asbtract

BACKGROUND: Most severe cases of metabolic acidosis are caused by lactic acid or ketones (diabetic ketoacidosis), and to a lesser extent by methanol, ethylene glycol, salicylates, and drugs such as metformin.

CLINICAL CASES: This paper reports two clinical cases (a 70-year-old woman and a 63-year-old man) with lactic acidosis by metformin.

CONCLUSIONS: Lactic acidosis by metformin is a complication of treatment in diabetic patients, highlighting the importance of replacement therapy as a treatment and that of an early diagnosis.

KEYWORDS: Lactic acidosis; Diabetic ketoacidosis; Metformin.

[1] Residente de medicina interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, México.
[2] Cardiología.
[3] Nefrología.
[4] Profesor titular de medicina interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, México.
[5] Profesor adjunto de medicina interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, México.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 14 de abril 2020

Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Mellado-Orellana R, Ortega-Chavarría MJ, Rojas-Velasco G, Ruiz-Palacios P, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Acidosis láctica por metformina, manejo con diferentes estrategias de sustitución renal. Med Int Méx 2022; 38 (2): 457-466.

ANTECEDENTES

La mayoría de los casos severos de acidosis metabólica son causados por ácido láctico o cetonas (cetoacidosis diabética) y en menor proporción por metanol, etilenglicol, salicilatos y fármacos como la metformina.[1] La definición estándar de acidosis láctica es un pH < 7.35 con concentraciones de lactato que exceden 4 mmol/L en una gasometría arterial o venosa.[2,3,4] Sin embargo bajo condiciones en las que la perfusión tisular está afectada, como en el choque hipovolémico, la medición del estado ácido-base desde sangre venosa central puede ser más efectiva.[1]

El incremento en el anión gap, particularmente uno por arriba de 30, puede ser sugerente de acidosis láctica, al igual que el incremento en el delta de AG, aunque no es específico.[2]

Las concentraciones elevadas de lactato resultan de la acumulación de este sustrato en los líquidos corporales y se asocian con mal pronóstico clínico. Esto sucede cuando la producción de lactato supera el consumo del mismo o existe disminución en su excreción.[2] En condiciones de hipoxia tisular, ya sea generalizada o localizada, el lactato se eleva y acumula como resultado de la incapacidad de la mitocondria para metabolizar este sustrato. Además, la presencia simultánea de acidosis dificulta la eliminación del lactato por el hígado.[2]

Típicamente la hiperlactatemia se ha dividido en dos: la tipo A, asociada con hipoxia, y la tipo B, que puede estar relacionada con los efectos tóxicos de fármacos como la metformina.[2,5] **Cuadro 1**

Cuadro 1. Clasificación de acidosis láctica

Tipo A: asociada con hipoperfusión, hipooxigenación tisular o ambas
Tipo B: en ausencia de hipoperfusión e hipooxigenación tisular
B1 o asociada con diferentes enfermedades
B2 o asociada con drogas y tóxicos
B3 o asociada con errores innatos del metabolismo

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 70 años, que como antecedentes de importancia tenía diabetes tipo 2 de 20 años de evolución, tratada con metformina 850 mg cada 8 horas y linagliptina 5 mg cada 24 horas. Fue admitida en el servicio de urgencias de nuestro hospital por deterioro neurológico súbito caracterizado por somnolencia y desorientación, encontrándola a la exploración física con Glasgow de 12 puntos, hemodinámicamente inestable, hipotensa con presión arterial media de 50.6 mmHg, que mejoró tras la administración de aminas vasoactivas, bradicárdica en ritmo sinusal por electrocardiograma con datos compatibles de hipercalemia por potasio sérico de 8.32 mEq/L, tratada inicialmente con medidas antihipercalémicas sin diálisis.

Por gasometría arterial la paciente se encontró con un trastorno ácido base mixto caracterizado por acidosis metabólica pura hiperlactatémica de anión gap elevado corregido para albúmina de 41.12, compensada por una alcalosis respiratoria con CO_2 esperado calculado con la fórmula de Winter de 11.3 ± 2; lactato de 17 mmol/L y delta gap de 4.86 (calculado con un AG ideal de 12, un HCO_3^- ideal de 24 mmol/L y multiplicando el resultado final por 0.6,[6] compatible con un trastorno metabólico puro). Con los estudios de laboratorio centrales a su ingreso, se determinó que la paciente tenía tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de MDRD6 de 8 mL/min/1.73 m^2 (BUN 67.4 mg/dL, urea 144.2 mg/dL, creatinina 5.04 mg/dL, ácido úrico 8.5 mg/dL, albúmina 2.4 g/dL, calcio 9.9 mEq/L, fósforo 9.44 mEq/L, sodio 136 mEq/L, potasio 8.32 mEq/L, cloro 105 mEq/L).

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Se ingresó a la paciente a terapia intensiva para iniciar terapia de reemplazo renal con modalidad de diálisis intermitente por la severidad de la acidosis metabólica durante 3 horas con poca tolerancia debido a la inestabilidad hemodinámica y aumento en el requerimiento de aminas. Se decidió tomar concentraciones de metformina por sospecha de acidosis metabólica hiperlactatémica secundaria a la administración de biguanidas por la poca respuesta al tratamiento con terapia de reemplazo renal intermitente obteniendo concentraciones de 41 µg/mL (rango terapéutico: 1-2 µg/mL).

En el **Cuadro 2** se muestra el control de gasometrías arteriales que incluyen las concentraciones de lactato, desde el ingreso de la paciente, durante la terapia de hemodiálisis intermitente y durante la terapia con CRRT (Prismaflex®). **Figuras 1 y 2**

Caso 2

Paciente masculino de 63 años de edad que como antecedentes de importancia tenía hipertensión arterial sistémica de 20 años de evolución, cardiopatía isquémica tratada con angioplastia coronaria percutánea de 20 años de evolución y diabetes tipo 2 de 20 años de evolución, tratado con metformina a dosis no especificadas. Fue admitido en el servicio de urgencias por padecer dolor abdominal intenso acompañado de náusea y vómito, a la exploración física se encontró hemodinámicamente inestable, hipotenso y bradicárdico. Posteriormente el paciente requirió maniobras avanzadas para reanimación cardiopulmonar, intubación orotraqueal y apoyo de aminas vasoactivas, obteniendo ritmo sinusal, después de 2 ciclos, por electrocardiograma donde se observaron datos sugerentes de lesión subendocárdica en cara anterior extensa.

Por gasometría arterial el paciente se encontró con un trastorno ácido base mixto caracterizado por acidosis metabólica pura hiperlactatémica de anión gap elevado sin corrección para albúmina de 45.43 no compensada por una acidosis respiratoria con un CO_2 esperado calculado con fórmula de Winter de 14.15 ± 2. Lactato de 15 mmol/L y delta gap de 4.8 (calculado con un AG ideal de 12, HCO_3^- ideal de 24 mmol/L y multiplicando el resultado final por 0.6),[6] compatible con un trastorno metabólico puro.

Cuadro 2.

Hora	Fecha	pH	PCO_2 (mmHg)	PO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mmol/L)	EB (mmol/L)	Lactato (mmol/L)	Modalidad de diálisis
09:15	27/11/2018	6.88	12.3	86.3	2.2	-29.6	17	-
10:51	27/11/2018	6.9	14	92.8	2.6	-28-8	19	IDH
14:06	27/11/2018	7.2	20.6	349	9.7	-15.2	16	IDH
15:13	27/11/2018	7.35	16.6	138	9.0	-15.1	16	-
19:03	27/11/2018	7.0	9.6	131	2.8	-26.2	20	CRRT
20:11	27/11/2018	7.04	14.8	183	3.9	-25.4	18	CRRT
22:00	27/11/2018	7.19	16.5	146	6.1	-20.8	18	CRRT
23:27	27/11/2018	7.06	12.7	162	3.4	-25.8	18	CRRT
06:00	28/11/2018	7.53	29.8	111	24.8	2.8	1.0	CRRT
11:58	28/11/2018	7.24	32.5	96.6	23.6	-12.3	5.7	CRRT
04:04	30/11/2018	7.52	30.6	96.3	25	2.9	1.6	-

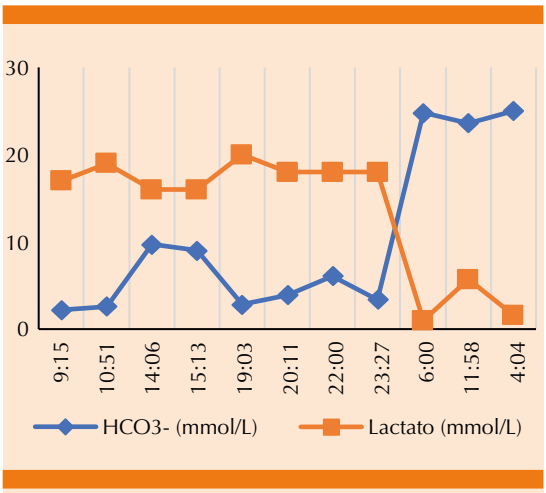

Figura 1.

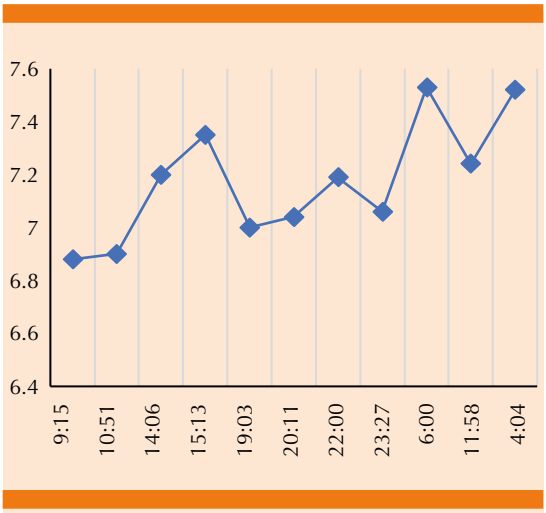

Figura 2.

Por los estudios de laboratorio centrales a su ingreso, se determinó que el paciente tenía tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de MDRD6 de 4 mL/min/1.73m^2 (Glu 180 mg/dL, BUN 129.9 mg/dL, urea 278 mg/dL, creatinina 14.54 mg/dL, ácido úrico 17.7 mg/dL, albúmina 3.69 g/dL, calcio 9.5 mEq/L, fósforo 11.55 mEq/L, sodio 138 mEq/L, potasio 5.53 mEq/L, cloro 94 mEq/L).

Se decidió iniciar terapia de reemplazo renal con hemodiálisis intermitente por la severidad de la acidosis resistente al tratamiento inicial durante 5.5 horas aproximadamente con buena tolerancia y alivio parcial de la acidosis, motivo por el que se decidió vigilar al paciente de forma horaria con gasometrías venosas cada hora observando rebote y aumento de la acidosis metabólica una hora después de terminar la primera sesión de hemodiálisis. Se decide reiniciar la terapia de reemplazo renal (IDH) durante 8 horas aproximadamente, obteniendo nuevamente alivio de la acidosis metabólica.

En el **Cuadro 3** se muestra el control de gasometrías arteriales que incluyen las concentraciones de lactato, desde el ingreso del paciente y durante la terapia de hemodiálisis intermitente. **Figuras 3 y 4**

ACIDOSIS LÁCTICA

Acidosis láctica por metformina

La metformina es el medicamento oral de primera línea para el manejo de pacientes con diabetes tipo 2, de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, el Colegio Americano de Endocrinología y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes, por sus siglas en inglés: ADA, AACE, ACE y EFSD, respectivamente.[7,8]

La prevalencia de acidosis láctica por metformina varía según la bibliografía revisada y puede ser tan baja como de 0.09 casos por cada 1000,000 pacientes al año, como de hasta 4.3 casos por 100,000 pacientes/año, según un estudio Cochrane.[4,9]

El mecanismo de acción principal de la metformina es reducir a nivel hepático e intestinal la producción de glucosa, incrementar la sensibilidad periférica de la misma, además de disminuir

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Cuadro 3.

Hora	Fecha	pH	PCO_2 (mmHg)	PO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mmol/L)	EB (mmol/L)	Lactato (mmol/L)	Modalidad de diálisis
10:06	21/03/2019	6.7	35.1	55	4.1	-34.6	15	
10:17	21/03/2019	6.69	34.9	62.8	4.0	-35.4	15	-
10:35	21/03/2019	6.67	55	59.6	6.1	-32.7	22	-
11:41	21/03/2019	6.8	19.2	267	2.9	-31.7	22	-
13:57	21/03/2019	6.99	33.8	75.2	7.9	-23.1	20	-
16:23	21/03/2019	7.23	39.4	56.0	16	-10.6	13.5	IDH
19:03	21/03/2019	7.36	27.1	48.1	15.1	-8.5	10.6	IDH
20:42	21/03/2019	7.39	33.4	55.7	20.1	-3.6	7.8	IDH
21:53	21/03/2019	7.43	29.3	37.6	19.3	-3.4	6.6	IDH
23:04	21/03/2019	7.38	27.4	41.1	16.1	-7.2	6.7	-
23:09	21/03/2019	7.44	23.3	58.1	15.6	-6.5	6.5	-
24:31	22/03/2019	7.38	26.7	45.5	15.6	-7.7	5.6	-
01:59	22/03/2019	7.38	23.4	47.6	13.6	-9.3	5.2	-
02:47	22/03/2019	7.36	23.9	48.6	13.4	-10.1	4.5	-
03:57	22/03/2019	7.33	22.9	50.9	12	-11.9	4.0	-
04:59	22/03/2019	7.32	22.2	51.8	11.3	-12.8	3.5	-
05:58	22/03/2019	7.30	21	53.3	10.2	-14.3	3.1	-
06:50	22/03/2019	7.28	21.7	52.2	10	-15.1	2.9	IDH
15:40	22/03/2019	7.41	32.3	44.0	20.5	-2.7	2.3	IDH
21:53	21/03/2019	7.43	29.3	37.6	19.3	-3.4	6.6	-
23:04	21/03/2019	7.38	27.4	41.4	16.1	-7.2	6.7	-
23:09	21/03/2019	7.44	23.3	58.1	15.6	-6.5	6.5	-
12:31	22/03/2019	7.38	26.7	45.5	15.6	-7.7	5.6	-
01:59	22/03/2019	7.38	23.4	47.6	13.6	-9.3	5.2	-
02:47	22/03/2019	7.36	23.9	48.6	13.4	-10.1	4.5	-

la lipólisis y modular de cierta manera el eje de las incretinas.[3,10] Asimismo, la metformina también tiene un efecto vasoprotector pleiotrópico, que incluye mejorar la función endotelial, disminuir el estrés oxidativo y estimular la fibrinólisis.[11] La eliminación del fármaco es predominantemente renal, tiene una vida media corta de entre 2 y 6 horas en pacientes con función renal normal.[4,10,11,12]

La metformina incrementa la tasa de metabolismo anaerobio de la glucosa, puesto que disminuye la actividad de la piruvato deshidrogenasa aun en presencia de oxígeno, por tanto, aumenta la producción neta de ácido láctico (**Figura 5**).[3,5,12] El exceso de lactato producido por el metabolismo de la glucosa en presencia de metformina pasa del lecho esplácnico directamente hacia el hígado, donde es metabolizado disminuyendo la tasa de gluconeogénesis[3].

El riesgo de padecer acidosis láctica tipo B (no hipóxica) durante la terapia con metformina ha sido tema de gran debate. La frecuencia de

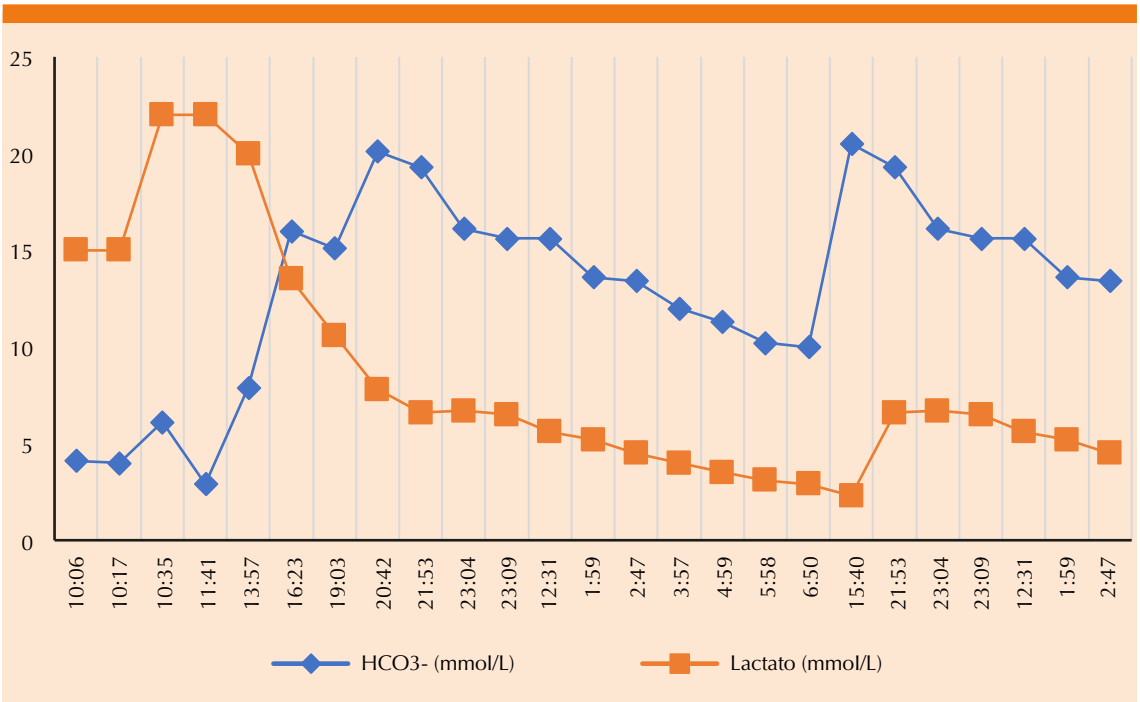

Figura 3.

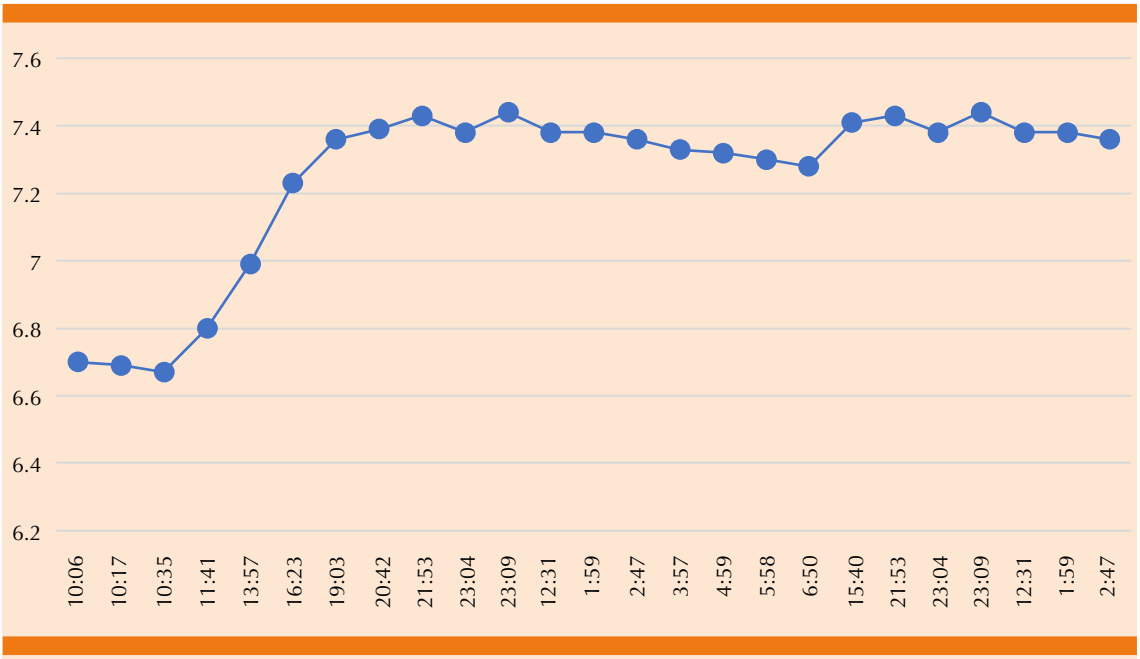

Figura 4.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Figura 5. Rutas del piruvato.[3,5,12]

acidosis láctica en pacientes tratados con metformina varía según varios estudios comparativos, obteniendo un riesgo similar al que se observa en pacientes que no toman este medicamento.[10,12]

Por tanto, la acidosis láctica producida por metformina es, tomando en cuenta la disponibilidad del fármaco en todo el mundo, un evento adverso muy raro.[3] Durante el abordaje por sospecha de acidosis láctica deben descartarse causas de acidosis metabólica de anión gap elevado, como cetoacidosis diabética, ingestión de sustancias tóxicas o choque secundario a sepsis, entre otras.[12]

La relación entre la metformina y la acidosis láctica es compleja, puesto que la administración de metformina puede ser causa o coincidencia.[3] El pronóstico de los pacientes parece no estar relacionado con las concentraciones plasmáticas de metformina o de lactato, aunque, según una revisión sistemática, la mortalidad en pacientes con sobredosis de metformina y concentraciones séricas mayores a 50 mg/L se acerca al 40%.[11,12]

La disminución en la función renal es el factor de riesgo más importante de acidosis láctica asociada con metformina, seguido de la insuficiencia hepática. Tradicionalmente la metformina se ha contraindicado según las concentraciones de creatinina sérica, siendo arriba de 1.4 mg/dL (MDRD < 38 mL/min) y 1.5 mg/dL (MDRD < 47 mL/min) en mujeres y hombres, respectivamente (**Cuadro 4**).[3,7,10] Otros factores de riesgo que pueden contraindicar la administración de metformina incluyen: insuficiencia cardiaca descompensada, hipoxia tisular, insuficiencia respiratoria, alcoholismo, exposición a medios de contraste, choque, infecciones graves, deshidratación, administración de AINEs, de IECAs o enfermedades que disminuyan el aclaramiento del lactato, como la cirrosis hepática.[3,10,13]

Las recomendaciones por parte de la FDA, *European Renal Best Practice* (ERBP), *Kidney Diseases Initiative and Global Outcomes* (KDIGO) y el *National Institute for Health and Care Excellence* (NIHCE) permiten el tratamiento con metformina en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) de hasta 30 mL/min/1.73m^2. Sin embargo, todas estas guías también recomiendan evaluar la dosis del fármaco en pacientes con TFG < 60 mL/min/1.73m^2.[11]

Cuadro 4. Contraindicaciones y guías para el retiro de metformina[10,12]

Revisar dosis de metformina	• Tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73m^2
Detener	• Creatinina sérica > 1.4 mg en mujeres • Creatinina sérica > 1.5 mg en hombres Tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1.73m^2
Retiro temporal	• Sospecha de hipoxia temporal (infarto agudo de miocardio, sepsis, insuficiencia respiratoria, etc.) • Durante 3 días posterior al uso de medios de contraste iodados • Dos días antes de anestesia general

La acidosis láctica producida por metformina resulta de la combinación de estimulación anaerobia derivada de la producción de lactato por el intestino que es poco metabolizado y se acumula por insuficiencia renal.[3]

Los síntomas más frecuentes relacionados con la intoxicación por metformina son gastrointestinales, aunque no son específicos.[11] La acidosis láctica secundaria a metformina se caracteriza clínicamente por dolor abdominal, somnolencia e hiperventilación, secundaria a la acidosis metabólica.[5]

El hecho que no se reporten casos de acidosis láctica relacionada por metformina no excluye la posibilidad de acumulación del fármaco en la población general, en quienes las contraindicaciones o el cuidado para la administración de este fármaco no son respetados.[3] Se estima que alrededor del 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 que se encuentran hospitalizados son tratados con metformina a pesar de tener contraindicaciones para la misma.[10]

La medición de las concentraciones plasmáticas de metformina es importante para confirmar la sospecha de acidosis láctica en pacientes que toman metformina. Las concentraciones plasmáticas promedio en pacientes sin comorbilidades varían entre 0.5 y 1 mg/L cuando están en ayuno y entre 1 y 2 mg/dL después de la comida.[10]

Tratamiento

Además del tratamiento de soporte, como mantener adecuada perfusión renal y ventilación, el primer paso en el tratamiento está dirigido a encontrar la causa desencadenante para disminuir la producción de lactato.[5] El tratamiento específico de la acidosis láctica inducida por metformina involucra forzar la uresis o utilizar terapias de reemplazo renal, como la hemodiálisis, ambas con propósito de eliminar el fármaco, puesto que no existe antídoto específico para la administración de esta biguanida.[3,4,10,14]

La administración de soluciones cristaloides o soluciones balanceadas, así como de aminas vasoactivas es parte también del tratamiento, cuidando de no sobreestimular a los receptores β_2 porque se relacionan con aumento en las concentraciones de lactato.[14]

Además de las terapias de soporte básicas, en el tratamiento de la acidosis se ha incluido la administración de bases, principalmente el bicarbonato de sodio. Sin embargo, esta medida no ha demostrado disminuir la mortalidad, aun cuando se corrija el pH.[1,14] Una de las explicaciones para este fracaso es la exacerbación de acidosis intracelular (acidosis paradójica), disminución del calcio ionizado Ca^{2+}, disociación de la curva de la hemoglobina hacia la izquierda, hipernatremia y aumento de la osmolaridad sérica.[1,4]

Algunas de las indicaciones para el inicio de terapia de reemplazo renal en pacientes con lesión renal aguda incluyen: acidosis metabólica severa (pH < 7.2) resistente a tratamiento; hipercalemia severa (> 6.5 mEq/L) resistente a tratamiento; sobrecarga hídrica resistente a tratamiento, uremia (BUN > 110 mg/dL) e intoxicación por alcohol, drogas o fármacos, como la metformina.[15] Aunque no existen estudios clínicos con distribución al azar que establezcan la mejor terapia de sustitución para los pacientes con acidosis láctica por metformina, existen recomendaciones para su inicio, como lactato > 20 mmol/L y pH ≤ 7.0.[4]

En el caso de acidosis láctica por metformina, la terapia de sustitución renal permite la eliminación del fármaco y corrección del estado ácido base de forma simultánea. Sin embargo, la modalidad de diálisis en esta enfermedad no está establecida.[11]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Por un lado, la hemodiálisis intermitente convencional (IDH) debe escogerse en pacientes hemodinámicamente estables. Por otro lado, la terapia de reemplazo renal continua se prefiere en pacientes hemodinámicamente inestables, a pesar de la disminución en la tasa de eliminación del fármaco.[11,15]

La recomendación por parte del EXTRIP (*Extracorporeal Treatments In Poisoning Workgroup*) es iniciar de manera temprana con la modalidad intermitente por ser superior a las otras terapias para la corrección de la acidosis y eliminación del fármaco, además de estar más disponible, ser más barata y estar relacionada con menos complicaciones.[4]

Debido a la acumulación de metformina en los tejidos periféricos, existe rebote en las concentraciones del fármaco después de una sesión estándar de 4 horas con hemodiálisis intermitente. La terapia sostenida de baja eficiencia (SLED) puede considerarse la mejor terapia porque permite mejor estabilidad hemodinámica en comparación con las terapias continuas de reemplazo renal. Sin embargo, la experiencia con terapias SLED en la intoxicación por metformina es anecdótica.[11]

DISCUSIÓN

Tratar a un paciente con acidosis láctica por metformina puede ser complejo si no se conocen los antecedentes del paciente o el contexto clínico en el que se desarrolla este trastorno ácido-base, sobre todo antecedentes como enfermedad renal crónica, lesión renal aguda, hepatopatías e intoxicaciones agregadas.

Aunque en la bibliografía se comunican pocos casos de acidosis metabólica hiperlactatémica secundaria a la administración de metformina, la estadística e incidencia de esta enfermedad puede estar infraestimada debido a la baja sospecha por médicos al momento de abordar una acidosis metabólica, sobre todo en pacientes que reciben metformina por cualquier indicación y en quienes la dosis no se ha ajustado previamente.

En los casos comunicados, después de descartar otras causas, la sospecha de acidosis láctica secundaria a la administración de metformina en el caso número 1 se obtuvo por la poca respuesta al tratamiento inicial con la terapia de reemplazo renal, persistiendo con un pH ácido y concentraciones elevadas de lactato. En el caso número 2 la sospecha de acidosis láctica secundaria a metformina se obtuvo porque el paciente tenía concentraciones de lactato muy elevadas al ingreso.

La función renal de los dos pacientes muy probablemente estaba disminuida previo a su ingreso hospitalario por el tiempo de evolución de sus antecedentes de importancia con más de 15 años de diabetes tipo 2 y de hipertensión arterial sistémica.

Aunque las concentraciones de metformina se solicitaron después de la primera sesión de hemodiálisis en el caso número 1 (41 µg/mL) y durante la primera sesión de hemodiálisis en el caso número 2 (12 µg/mL), no encontramos otra causa que explicara la hiperlactatemia tan pronunciada, como sepsis, cetoacidosis diabética, trombosis mesentérica, uremia, intoxicación por alguna otra sustancia, etc.

La decisión de utilizar CRRT como segunda opción de terapia para la paciente del caso número 1 se basó principalmente en la inestabilidad hemodinámica con buenos resultados desde nuestra experiencia. Hasta el día de hoy no hay protocolos que incluyan como tratamiento de primera línea la diálisis CRRT, probablemente por la poca disponibilidad y costos de la terapia en diferentes centros médicos.

CONCLUSIONES

Establecer el diagnóstico preciso y oportuno de acidosis láctica por metformina requiere como primer paso conocer los antecedentes más importantes del paciente, sobre todos los que incluyan enfermedades que afectan la función renal o hepática. En segundo lugar, es importante descartar cualquier otro padecimiento que se manifieste en conjunto con acidosis metabólica de anión gap elevado en el abordaje diagnóstico.

No cabe duda de que el tratamiento de elección de esta enfermedad es la terapia de reemplazo renal. Elegir la mejor modalidad de tratamiento depende de la disponibilidad de las diferentes terapias, estado hemodinámico del paciente, costos y experiencia de los diferentes tipos de tratamiento dialítico en los diversos centros de atención.

REFERENCIAS

1. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: A pathophysiologic approach. Nat Rev Nephrol 2012; 8 (10): 589-601. doi:10.1038/nrneph.2012.186
2. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. NEJM 2014. doi:10.1056/NEJMra1309483
3. Lalau J. Lactic acidosis induced by metformin. Drug Saf 2010; 33 (9): 727-740. doi:10.2165/11536790-000000000-00000-
4. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts D, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning. Crit Care Med 2015; 43 (8): 1716-1730. doi:10.1097/ccm.0000000000001002.
5. Solano-Remirez M, González-Arencibia C, Álvarez-Frías M, Llorente-Díaz B, Echegaray-Agara M. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. An Med Interna 2010; 21 (6): 288-290. doi:10.4321/s0212-71992004000600008.
6. Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid–base disturbances. N Engl J Med 2014; 371 (15): 1434-1445. doi:10.1056/NEJMra1003327.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr Pract 2017; 23 (2): 207-238. doi:10.4158/ep161682.cs
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan W, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61 (12): 2461-2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5.
9. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Brief record). Arch Intern Med 2003; 163 (4): 2594-2602. doi:10.1002/14651858.CD002967.pub4.
10. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, et al. Metformin-associated lactic acidosis. Am J Med Sci 2015; 349 (3): 263-267. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182a562b7.
11. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: The role of prolonged intermittent hemodialysis. Am J Kidney Dis 2017; 70 (2): 290-296. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.010.
12. Fitzgerald E, Mathieu S, Ball A. Lesson of the week: Metformin associated lactic acidosis. BMJ 2009; 339 (7732): 1254-1256. doi:10.1136/bmj.b3660.
13. Irons BK, Minze MG. Drug treatment of type 2 diabetes mellitus in patients for whom metformin is contraindicated. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther 2014; 7: 15-24. doi:10.2147/DMSO.S38753.
14. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: Current treatments and future directions. Am J Kidney Dis 2016; 68 (3): 473-482. doi:10.1053/j.ajkd.2016.04.020.
15. Palevsky PM, Berns JS, Lam AQ. Kidney replacement therapy (dialysis) in acute kidney injury in adults: Indications, timing, and dialysis dose Author. UptoDate 2010; 9: 1-13.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.4162

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 467-470.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6891

Neumomediastino y neumotórax como complicaciones extrapulmonares de neumonía por SARS-CoV-2

Pneumomediastinum and pneumothorax as extrapulmonary complications of pneumonia due to SARS-CoV-2.

María José Ortega-Chavarría,[1] Cesar Augusto Vega-López,[1] Moisés Alejandro Saavedra-Bernal[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El barotrauma es la lesión generada por cambios en la presión, el volumen o ambos dentro de un lugar anatómico específico, el neumomediastino y el neumotórax son ejemplos claros de este efecto, frecuentemente relacionado con cuadros infecciosos.

CASO CLÍNICO: Se comunican dos casos clínicos de pacientes masculinos de 34 y 44 años, que cursaban con neumonía por COVID-19, con posterior exacerbación de los síntomas desencadenada por barotrauma. Los pacientes fueron valorados en el servicio de urgencias del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México; su manifestación clínica fue similar y fue desencadenada por episodios repetidos de tos en el contexto de neumonía por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES: Al momento hay más experiencia acerca de las complicaciones asociadas con el curso de COVID-19, aunque deben estudiarse más casos para conocer su significado pronóstico y, en caso de convertirse en marcador de progresión de la enfermedad, establecer medidas o recomendaciones terapéuticas específicas. Destaca la manifestación de neumonía grave a pesar de la vacunación, por lo que debe hacerse conciencia en la población general de continuar con las medidas de aislamiento respiratorio.

PALABRAS CLAVE: Barotrauma; neumonía; SARS CoV-2; neumomediastino; neumotórax.

Abstract

BACKGROUND: Barotrauma is a lesion generated for changes in the pressure and/or volume within a specific anatomic way; pneumo-mediastinum and pneumothorax are clear samples of this effect, frequently related to infectious symptoms.

CLINICAL CASES: Two clinical cases are presented, 34 and 44 years old, that had pneumonia due to COVID-19, with subsequent exacerbation of the symptoms caused by barotrauma. Patients were evaluated at emergency unit of the Hospital Angeles Pedregal, Mexico City; their clinical presentation was similar and was unleashed by repeated cough in the context of pneumonia due to SARS-CoV-2.

CONCLUSIONS: Now there is more experience on the complications associated during COVID-19, although more cases must be study to know their prognostic meaning and, in case it becomes a progression marker of the illness, to establish specific measures and therapeutic recommendations. The presentation of pneumonia stands out despite the vaccination, having to get the general population make consciousness of continuing with measures of respiratory isolation.

KEYWORDS: Barotrauma; Pneumonia; SARS-CoV-2; Pneumomediastinum; Pneumothorax.

[1] Internista.
[2] Residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna, Universidad La Salle, Ciudad de México.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 17 de septiembre 2021

Aceptado: 23 de noviembre 2021

Correspondencia
César Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ortega-Chavarría MJ, Vega-López CA, Saavedra-Bernal MA. Neumomediastino y neumotórax como complicaciones extrapulmonares de neumonía por SARS-CoV-2. Med Int Méx 2022; 38 (2): 467-470.

ANTECEDENTES

El barotrauma agrupa a todas las enfermedades en las que el volumen, la presión o ambos conlleven lesión tisular única o múltiple, que son el neumomediastino y el neumotórax; este último se caracteriza por existencia de aire en el espacio pleural, lo que lleva a colapso del parénquima pulmonar ipsilateral, probablemente el mecanismo de producción sea similar al de los pacientes con SARS, quienes manifiestan afectación alveolar a través de fibrosis, inflamación e isquemia asociada con neumonitis; la manifestación generalmente es brusca con dolor torácico de características pleuríticas y disnea.[1,2] El neumomediastino espontáneo, afección poco frecuente, secundario a la ruptura alveolar con disección de aire a través de las vainas broncovasculares hacia el mediastino con cambios en la presión intratorácica, también se ha reportado en casos de COVID-19.[3]

Se comunican dos casos valorados en el último año; ambos con datos clínicos de neumonía por COVID-19, llamó la atención la manifestación de dolor súbito de tipo pleurítico posterior a un acceso de tos no productiva con exacerbación posterior de los síntomas respiratorios con disnea en reposo que ameritaron valoración de urgencia en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Paciente masculino de 34 años, valorado en enero de 2021, previamente sano, negó tabaquismo o uso de inhalables. Tenía un cuadro clínico de las vías respiratorias superiores de una semana de evolución, en tratamiento en domicilio; horas previas a su ingreso tuvo acceso de tos con posterior deterioro de la función respiratoria, dolor torácico opresivo y taquicardia. La tomografía axial computada simple de tórax mostró una neumonía multisegmentaria (**Figura 1**). El PCR-RT cualitativo SARS-CoV-2 fue positivo, tomado de una muestra de exudado nasofaríngeo.

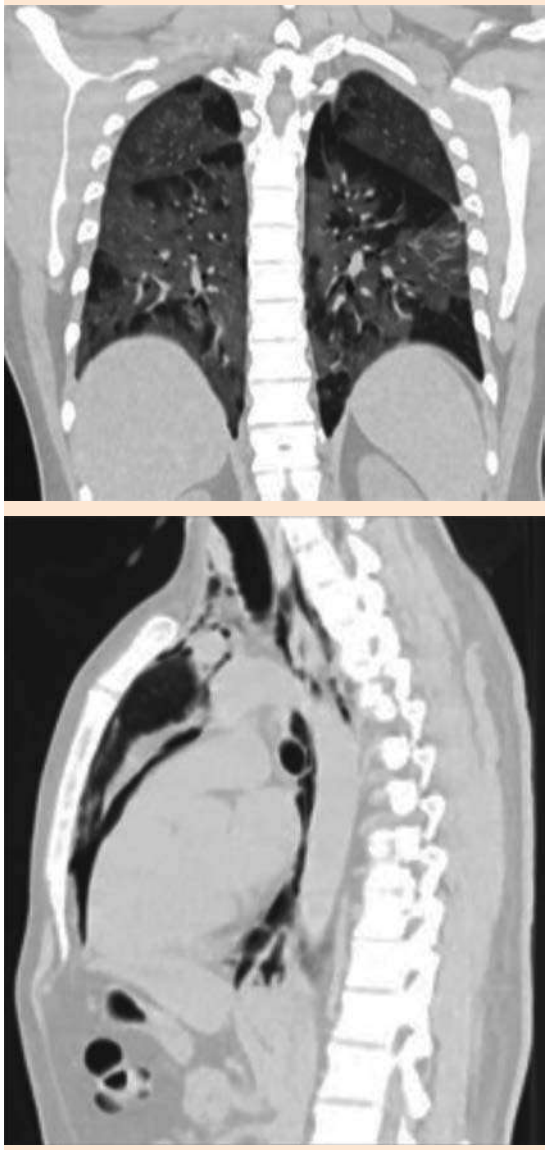

Figura 1. Hallazgos tomográficos compatibles con neumonía multisegmentaria (hallazgos clásicos-probables de COVID-19) mayor al 75%, según la *British Society of Thoracic Imaging* (BSTI), y neumomediastino.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6891

Caso 2

Paciente masculino de 44 años, valorado en agosto de 2021, sin antecedentes clínicos, negó tabaquismo. En julio de 2021 recibió la primera dosis de vacuna (vector viral no replicante) contra COVID-19. Tenía un cuadro clínico de dos semanas de evolución con tos no productiva y disneizante acompañada de fiebre, horas previas a su ingreso tuvo acceso de tos al que se asoció dolor súbito en el hemitórax, desaturación del 83% y disnea en reposo. La radiografía de tórax (externa) evidenció hemotórax derecho del 90%, en el servicio de urgencias se realizó colocación de sonda endopleural y estudio tomográfico posterior (**Figura 2**). El PCR-RT cualitativo SARS-CoV-2 fue positivo, tomado de una muestra de exudado nasofaríngeo.

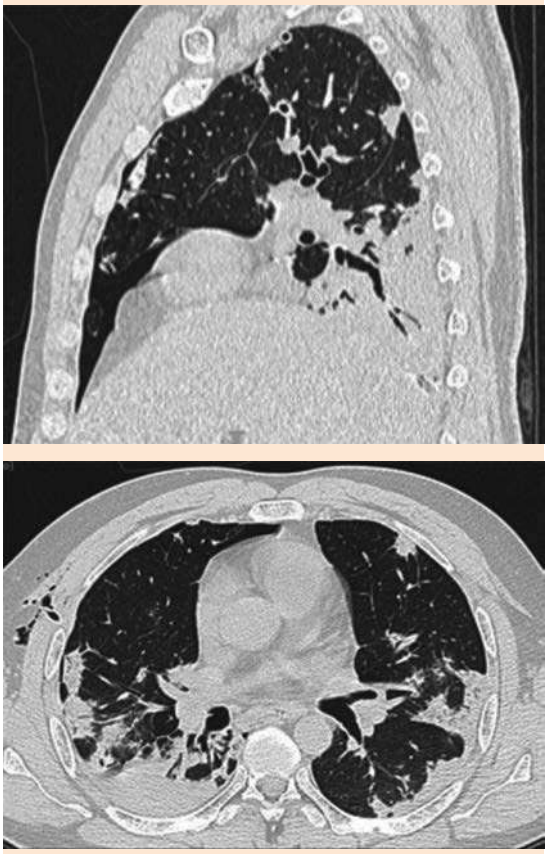

Figura 2. Hallazgos tomográficos compatibles con neumonía multisegmentaria ~ 45% según la *British Society of Thoracic Imaging* (BSTI), neumotórax derecho con colocación de sonda endopleural y enfisema de tejidos blandos asociados.

DISCUSIÓN

Con el curso de la pandemia por SARS-CoV-2 se han hecho evidentes diferentes formas de manifestación y curso clínico asociados con la infección viral; a nivel pulmonar los pacientes pueden tener síntomas respiratorios leves hasta casos de insuficiencia respiratoria, teniendo en cuenta que la severidad de ésta se relaciona estrechamente con afectación sistémica. El abordaje suele requerir la realización de estudios de gabinete, en los que se encuentran manifestaciones radiológicas típicas de neumonía por COVID-19, como opacidades bilaterales, tanto en forma de vidrio deslustrado como consolidaciones, generalmente de distribución periférica y subpleural, y con afectación de las regiones posteriores.[4] Una serie de casos de reciente publicación indica que alrededor del 1% de los pacientes con COVID-19 pueden manifestar neumotórax espontáneo durante el curso clínico; sin embargo, está en debate si esta complicación es un indicador de gravedad *per se*.[5] Posiblemente los mecanismos implicados en los casos de neumotórax, neumomediastino o ambos pudieran ser los mismos que se han observado en casos de SARS-CoV-1, en el que el daño alveolar difuso se asocia con fibrosis, inflamación tisular e isquemia pulmonar, según la gravedad.[1,2]

Los casos comunicados muestran importante afectación pulmonar bilateral en el contexto de neumonía por SARS-CoV-2, con mecanismo fisiopatológico común, episodios

repetidos de tos no productiva intensa, que puede originar incremento súbito de la presión en la vía aérea distal con consecuente ruptura alveolar seguida de fuga de aire al intersticio pulmonar peribroncovascular, seguida de disección proximal hasta alcanzar el mediastino o limitarse al espacio pleural (o ambas situaciones). El denominado efecto Macklin se ha implicado como responsable del neumomediastino, neumotórax o ambos, comúnmente presente en traumatismos torácicos cerrados, crisis asmáticas y maniobras de Valsalva; también se han descrito imágenes de bulas o quistes subpleurales asociados con procesos infecciosos.[6]

El neumomediastino asociado con neumotórax es una complicación poco frecuente de las neumonías víricas, aunque existen algunos casos publicados asociados con neumonía por SARS-CoV-1 e influenza A H1N1; la manifestación es relativamente frecuente en los pacientes con ventilación mecánica, aunque éste no es el caso.

Al momento se desconoce el mecanismo exacto por el que la neumonía por SARS-CoV-2 se asocia con lesión por barotrauma (neumomediastino, neumotórax o ambos); se considera un cuadro de alivio espontáneo que responde de forma favorable a medidas conservadoras en la mayoría de los casos; la posibilidad de complicaciones cardiovasculares y respiratorias se relaciona estrechamente con la extensión del neumomediastino y porcentaje del neumotórax.[4,5]

CONCLUSIONES

Al momento hay más experiencia acerca de las complicaciones asociadas con el curso de COVID-19, aunque deben estudiarse más casos para conocer su significado pronóstico y, en caso de convertirse en un marcador de progresión de la enfermedad, establecer medidas o recomendaciones terapéuticas específicas. Destaca la aparición de neumonía grave a pesar de la vacunación, por lo que debemos hacer conciencia en la población general de continuar con las medidas de aislamiento respiratorio.

REFERENCIAS

1. Mallick T, Dinesh A, Engdahl R, Sabado M. COVID-19 complicated by spontaneous pneumothorax. Cureus 2020; 12 (7): e9104. doi:10.7759/cureus.9104.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382 (18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 245-248.
4. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Eur Radiol. 2020; 30 (9): 4874-4882. doi: 10.1007/s00330-020-06827-4.
5. Chassagnon G, Favelle O, Derogis V, Cottier J-P. Spontaneous pneumomediastinum due to the Macklin effect: less is more. Intern Emerg Med 2015; 10: 759-61. https://doi.org/10.1007/s11739-015-1229-1.
6. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). Eur Radiol 2020; 30 (8): 4407-4416. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6891

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (2): 471-475.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6967

Síndrome inflamatorio multisistémico del adulto post-COVID-19

Multisystemic inflammatory syndrome of the adult post-COVID-19.

José Carlos Herrera-García,[1] Ek Ixel Arellano-Montellano,[2] N Patricia Nuche-Salazar,[6] Humberto Acosta-Sánchez,[7] Margarita Téllez-Bautista,[3] Gabriela Enciso-Figueroa,[8] Teresita de J Balandrano-Trujillo,[4] Fátima Delabra-Navarro[5]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome inflamatorio multisistémico del adulto, nuevo cuadro asociado con respuesta inmunitaria irregular similar al de los niños, se caracteriza por choque, insuficiencia cardiaca o hipotensión persistente, disnea al esfuerzo, hipoxemia leve-moderada, síntomas gástricos y marcadores de inflamación sistémica elevados después de neumonía severa por COVID-19.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 56 años, diabético descontrolado que tuvo un cuadro asociado con disnea, desaturación, dolor torácico y fiebre persistente, previamente con cuadro de neumonía severa de un mes de tratamiento. Fue tratado con oxígeno, esteroides y antibióticos durante tres semanas, pero sus síntomas empeoraron y manifestó cuadro severo de ortopnea, hipotensión, dolor torácico, disnea en reposo y desaturación grave, así como elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, VSG, dímero D, ferritina). La tomografía de tórax evidenció neumonía residual a base de consolidación y vidrio deslustrado. El ecocardiograma mostró disfunción diastólica, miopericarditis y endocarditis secundaria. Se diagnosticó síndrome inflamatorio multisistémico del adulto y fue tratado con inmunoglobulina IV y esteroide con respuesta favorable al tratamiento.

CONCLUSIONES: Este caso demuestra que el síndrome inflamatorio sistémico del adulto es un diagnóstico diferencial en pacientes con causa desconocida de choque, insuficiencia cardiaca y disnea grave previamente infectado por SARS-CoV-2. La inmunoglobulina y el esteroide son el tratamiento efectivo de primera línea con excelente respuesta clínica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; inflamación; inmunoglobulina.

Abstract

BACKGROUND: Multisystemic inflammatory syndrome of the adult, a new condition associated with an irregular immune response similar to that of children, is characterized by shock, heart failure or persistent hypotension, dyspnea on exertion, mild-moderate hypoxemia, gastric symptoms and elevated markers of systemic inflammation after severe COVID-19 pneumonia.

CLINICAL CASE: A 56-year-old patient, uncontrolled diabetic, who presented symptoms associated with dyspnea, desaturation, chest pain and persistent fever, previously with severe pneumonia after one month of treatment. He was treated with oxygen, steroids and antibiotics for 3 weeks, but his symptoms worsened and he developed severe orthopnea, hypotension, chest pain, dyspnea at rest and severe desaturation, as well as elevation of inflammation markers (C-reactive protein, ESR, D-dimer, ferritin). Tomography of the chest showed residual pneumonia based on consolidation and ground glass. Echocardiogram evidenced diastolic dysfunction, myopericarditis and secondary endocarditis. Multisystemic inflammatory syndrome of the adult was diagnosed and patient was treated with IV immunoglobulin and steroid with a favorable response to treatment.

CONCLUSIONS: This case shows that the adult systemic inflammatory syndrome is a differential diagnosis in a patient with shock of unknown etiology, heart failure and severe dyspnea previously infected by SARS-CoV-2. Immunoglobulin and steroid are the effective first-line treatment with excellent clinical response.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Inflammation; Immunoglobulin.

[1] Departamento de Neumología.
[2] Unidad de Función Pulmonar SC & SEVERI.
[3] Departamento de Cardiología-Ecocardiograma, Hospital Angelopolitano de Puebla, Puebla, México.
[4] Departamento de Nutrición-CIFRE.
[5] Departamento de Reumatología-Clínica de Enfermedades Intersticiales Autoinmunes (EIA), Hospital Christus Muguerza, UPAEP, Puebla, México. Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México.
[6] Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva, Hospital Christus Muguerza UPAEP, Puebla, México.
[7] Departamento de Infectología, Hospital Puebla, Puebla, México.
[8] Medicina de Rehabilitación Física y Pulmonar. Hospital MAC de Puebla, Puebla, México.

Recibido: 12 de octubre 2021

Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia
José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:
Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Nuche-Salazar NP, Acosta-Sánchez H, Téllez-Bautista M, Enciso-Figueroa G, Balandrano-Trujillo TJ, Delabra-Navarro F. Med Int Méx 2022; 38 (2): 471-475.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 un nuevo virus emergió en el mundo, causando una clase de neumonía severa asociada con el nuevo coronavirus (COVID 19) y ocasionando cuadros severos de síndrome de respuesta inflamatoria con alta mortalidad. En adultos se ha descrito el síndrome post-COVID-19 (secuelas o COVID crónico) y recientemente síndrome post-COVID subagudo hasta llegar al síndrome post-COVID persistente en el que destacan como síntomas: fatiga, cansancio, disnea, dolor torácico, miopericarditis e hipoxemia leve-moderada. Hay pacientes que, a pesar de su mejoría en tiempo, tienen una serie de síntomas diversos que no permiten continuar de manera normal su vida cotidiana durante la fase de alivio de la enfermedad, los CDC establecen un periodo de síntomas intermitentes entre uno y nueve meses después de la infección.[1-8]

El fenómeno del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en niños se ha descrito ampliamente en la bibliografía desde mediados de 2020 e incluye síntomas como fiebre, taquicardia, síntomas gastrointestinales, exantema, inyección conjuntival, daño renal o hepático controlado con la administración de inmunoglobulina y dosis de esteroides altas.

El síndrome inflamatorio multisistémico del adulto es un cuadro clínico precedido de neumonía severa por COVID (SARS-CoV-2), inicialmente reportado por los CDC en octubre de 2020 basado en una serie de 27 casos en la que propone cinco criterios clínicos para el diagnóstico (**Cuadro 1**). Estos casos se han reportado por su alta morbilidad y mortalidad; tras estos reportes, México aún no cuenta con publicaciones recientes de este síndrome en la bibliografía médica. Conocer la epidemiología y las características clínicas del síndrome inflamatorio multisistémico del adulto proporciona mejor compresión para su detección diferencial frente a esta enfermedad emergente. Se conoce poco de la fisiopatología, por lo que se describe como punto de partida hacia el desarrollo de tratamientos.[8-17] **Figura 1**

Cuadro 1. Definición de síndrome inflamatorio multisistémico del adulto por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, octubre, 2020

1. Enfermedad severa que requiere hospitalización en una persona de 21 años o más
2. Un resultado positivo, en una prueba, de una infección actual o pasada por SARS-CoV-2 durante la admisión o en las 12 semanas previas (PCR, antígeno o anticuerpos).
3. Disfunción severa de uno o más sistemas de órganos extrapulmonares (hipotensión arterial o choque, trombosis venosa o arterial, tromboembolismo, insuficiencia hepática aguda)
4. Evidencia de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva, ferritina, dímero D, IL-6)
5. Ausencia de enfermedad respiratoria severa (para excluir que la disfunción de órganos se debe a hipoxia tisular)

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años, diabético, que inició su cuadro un mes previo a su ingreso con infección de vías aéreas superiores con múltiples tratamientos, con disnea a los 4 días con prueba de antígeno positivo a COVID-19. Se prescribieron esteroides, oxígeno y otros tratamientos con mejoría discreta y persistencia de hipoxemia intermitente. A los 30 días de tratamiento continuó con debilidad, dolor torácico y uso de oxígeno continuo a 3 L por minuto. El paciente fue visto en urgencias con saturación de 85%, frecuencia cardiaca 113 x minuto, frecuencia respiratoria 28 x minuto, afebril, presión arterial 80/40 mmHg y disnea MMRC 2-3, debilidad, fatiga y cansancio, dolor torácico en aumento, opresión torácica e intolerancia al movimiento. La tomografía de tórax evidenció neumonía del 40% del parénquima pulmonar caracterizada por neumonía intersticial bilateral organizada heterogénea con zonas de vidrio deslustrado y múltiples atelectasias de predominio en los

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6967

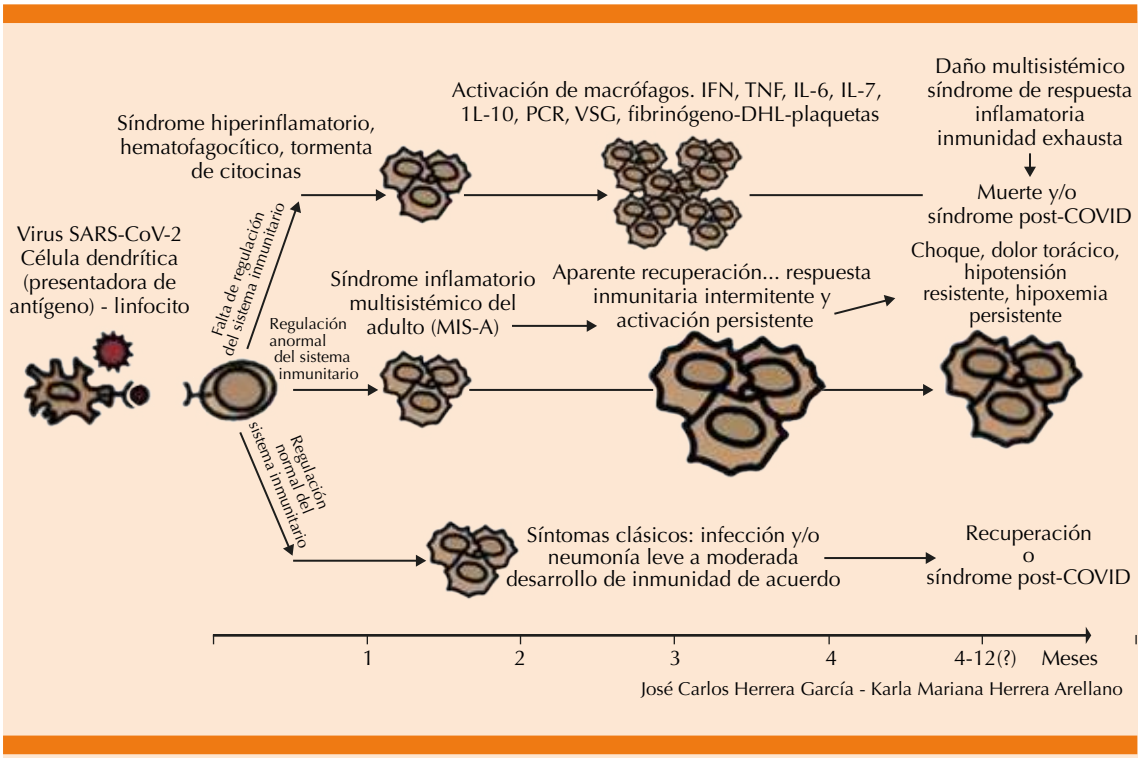

Figura 1. Fisiopatología del síndrome inflamatorio multisistémico del adulto asociado con SARS-CoV-2.

lóbulos inferiores. Durante su hospitalización tuvo persistencia de frecuencia cardiaca de 115 x minuto, saturación 82%, frecuencia respiratoria de 25 x minuto, fiebre intermitente con presión arterial de 80/40 mmHg. El ecocardiograma mostró miopericarditis y el paciente tenía marcadores de inflamación altos (proteína C reactiva, VSG, ferritina y dímero D). Se prescribió tratamiento con esteroides y antibióticos. En el ecocardiograma de control se documentó una imagen vegetativa en la válvula mitral que se confirmó por estudio ecotransesofágico menor a 5 mm. Se decidió iniciar tratamiento con triple terapia de antibióticos por parte de Infectología. Durante los siguientes 15-20 días se documentó alivio parcial de los síntomas, pero persistencia de debilidad, desaturación e hipotensión que requirió manejo con aminas vasoactivas durante 10-15 días sin poder en varias ocasiones retirar el medicamento por disnea al mínimo esfuerzo, sin poder sentarlo o movilizarlo de la cama hospitalaria. Durante estos eventos de disnea se dio tratamiento con antiinflamatorios y nebulizaciones con broncodilatadores. Por la persistencia de la debilidad, cansancio y disnea se interconsultó al servicio de Rehabilitación pulmonar que inició terapia de debilidad diafragmática y ejercicios respiratorios, con lo que se logró la bipedestación sin necesidad de aminas. Tres a cinco días después el paciente mostró alivio de los síntomas con ayuda de un manejo específico de dieta hiperproteica y progresión de la consistencia de la misma con disminución de proteína C reactiva y elevación de ferritina, por lo que se decidió prescribir baricitinib como tratamiento de COVID-19 con secuelas y cronicidad. A los 30 días de hospitalización y alivio parcial de los síntomas el paciente tuvo un

evento grave de dolor torácico opresivo, disnea grave, diaforesis profusa, hipotensión, desaturación y cansancio extremo, que le dejó intolerante al movimiento. Se realizó electrocardiograma y enzimas cardiacas con reporte normal a las 12 y 24 horas. Posterior al evento se solicitaron nuevos reactantes de fase aguda con resultados elevados. Debido a lo anterior se procedió nuevamente a recapitular el caso y, con base en reportes recientes del síndrome de inflamación multisistémica en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Corea, el equipo multidisciplinario concluyó estar frente al síndrome inflamatorio sistémico del adulto (**Cuadro 2**). Con apoyo del servicio de Reumatología se inició esquema de inmunoglobulina humana IV (2 g/kg), así como esteroides. A las 24 horas de la administración se observó franca mejoría en la presión arterial, disminución del cansancio, desaparición del dolor torácico y de las palpitaciones y mejoría del apetito (**Figura 2**). Actualmente el paciente muestra alivio de los síntomas en seguimiento en casa con tratamiento a base de oxígeno, esteroides, baricitinib y rehabilitación pulmonar, así como dieta hiperproteica.

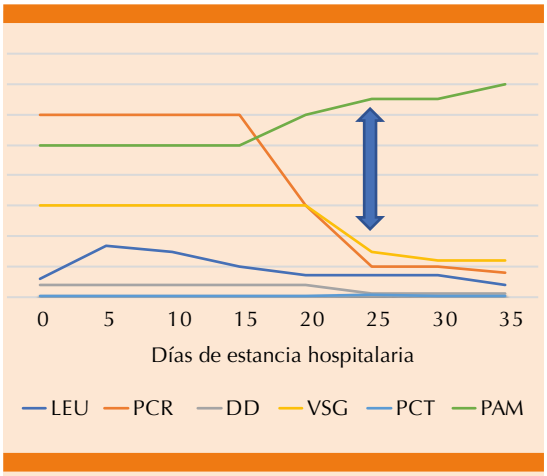

Figura 2. Mejoría clínica y de laboratorio tras la aplicación de inmunoglobulina (flecha).
LEU: leucocitos; PCR: proteína C reactiva; DD: dímero D; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCT: procalcitonina; PAM: presión arterial media.

DISCUSIÓN

Durante las diferentes olas de la pandemia de 2020 a 2021, se han observado diversos desenlaces en los pacientes con COVID-19, principalmente en los pacientes con neumonía grave, que llegan a padecer síndrome COVID crónico o persistente que hasta este momento es una dificultad para su seguimiento y tratamiento. En este caso de un paciente con hospitalización larga se observan diferentes acciones por especialistas que concluyen en un grupo multidisciplinario el diagnóstico al cual se llegó con buena respuesta al tratamiento. Se trata del reporte de un caso

Cuadro 2. Evolución de los resultados de laborato durante el curso de la enfermedad y aplicación de inmunoglobulina

Evolución de la enfermedad									
Lab/día	0	5	10	15	20	25	30	APLICACIÓN DE IgIV	35
Hemoglobina (g/dL)	12	11	12	11	12	11	12		12
Leucocitos (K/uL)	6	17	15	10	7	7	7		4
PCR (mg/L)	60	30	30	10	6	63	50		12
Dímero D (µg/mL)	4	3	3	2	3	3	2		1
VSG (mm/h)	60	30	15	7	15	30	47		12
Procalcitonina (ng/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.6	0.4		0.3
BNP (pg/mL)	50	80	70	30	70	50	40		35
PAM	53	53	53	55	55	55	60		76

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; PAM: presión arterial media.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6967

del que probablemente en otros países haya más experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de manera temprana en la fase de secuelas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Este caso clínico representa solo una mirada a lo complejo de la enfermedad por coronavirus y sus secuelas que en los próximos años se verán más en la población infectada. Se demuestra el protocolo de diagnóstico y tratamiento en los pacientes que persisten con síntomas graves y no hay una causa posible; la inmunoglobulina parecer ser el tratamiento ideal para el alivio de este cuadro de inflamación multisistémica. Agradecemos al equipo multidisciplinario para concluir este caso con mejoría clínica y seguir en la búsqueda del diagnóstico y tratamiento en los pacientes que han padecido COVID-19.

REFERENCIAS

1. Manabe T, Akatsu H, Kotani K, Kudo K. Trends in clinical features of novel coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of studies published from December 2019 to February 2020. Respir Investig 2020; 58 (5): 409-18. doi: 10.1016/j.resinv.2020.05.005.
2. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell A, Godfred-Cato S, Belay E, et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a systematic review. JAMA Network Open 2021; 4 (9): e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
3. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69 (32): 1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
4. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Cell 2020; 183 (4): 982-995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034.
5. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, et al. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. Chest 2021; 159 (2): 657-662. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2099.
6. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection. United Kingdom and United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69 (40): 1450-6. http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1.
7. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev 2021; 38: 51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
8. Chowdhary A, Joy E, Plein S, Abdel-Rahman SE. Multisystem inflammatory syndrome in an adult with SARS-CoV-2 infection. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021; 22 (5): e17. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa232.
9. Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V, Louie E, Solitar B, Femia A. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Lancet 2020; 396 (10246): e8-10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31526-9.
10. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac endotheliitis and multisystem inflammatory syndrome after COVID-19. Ann Intern Med 2020; 173 (12): 1025-7. DOI: 10.7326/L20-0882.
11. Tenforde MW, Morris SB. Multisystem inflammatory syndrome in adults: coming into focus. Chest 2021; 159 (2): 471-2. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.097.
12. Parker A, Louw EH, Lalla U, Koegelenberg CFN, et al. Multisystem inflammatory syndrome in adult COVID-19 patients. S Afr Med J 2020; 110 (10): 957-958. doi:10.7196/SAMJ.2020.v110i10.15244.
13. Ahsan T, Rani B. A case of multisystem inflammatory syndrome post-COVID-19 infection in an adult. Cureus 2020; 12 (12): e11961. doi:10.7759/cureus.11961.
14. Chug L, Cabrera NM, Mathew J, Lock J, Burke L, Sendon C. Multisystem inflammatory syndrome in an adult associated with COVID-19. Crit Care Med 2020; 49 (1): 92. doi:10.1097/01.ccm.0000726740.59021.c1.
15. Balan S, Beauchamps L, Gonzales-Zamora JA, Vu C, et al. Recovery does not always signal the end of the battle: a case of post SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome in an adult. IDCases 2021; 24: e01067. doi:10.1016/j.idcr.2021.e01067.
16. Amato MK, Hennessy C, Shah K, Mayer J. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. J Emerg Med 2021; 61 (1): e1-e3. doi:10.1016/j.jemermed.2021.02.007.
17. Yamada Y, Fujinami K, Eguchi T, Takefuji H, Mori N. Multisystem inflammatory syndrome in adults after mild SARS-CoV-2 infection, Japan. Emerg Infect Dis 2021; 27 (6): 1740-1742. doi:10.3201/eid2706.210728.

Carta al editor
Med Int Méx 2022; 38 (2): 476-478.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6966

Respecto al artículo *Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina*

About the paper *Risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving pegylated interferon ribavirin treatment.*

Madelaine Margaritté Navarro-Yparraguirre,[1] Andrés Omar Arias-Revilla,[1] Juan Carlos Ezequiel Roque-Quezada[2]

Sr. Editor

Hemos leído con bastante interés el artículo "Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina" de Marco Tobar-Marcillo y colaboradores,[1] donde se evalúa a pacientes en tratamiento con interferón pegilado (INF-pg)-ribavirina (RBV) que tuvieron carcinoma hepatocelular y se comparan con pacientes que recibían el mismo tratamiento que no lo padecieron. En este contexto, quisiéramos realizar algunos comentarios sobre los criterios de valoración durante el tratamiento mencionado en ese artículo.

Según estadísticas recientes, la infección crónica causada por el virus de hepatitis C es una enfermedad que afecta a más de 180 millones de personas mundialmente,[1,2] es la principal causante de cirrosis, hepatocarcinoma y de trasplante hepático. Alrededor del 30% de los casos de cirrosis hepática y cerca del 15% de los casos de carcinoma hepatocelular son causados por el virus de la hepatitis C en todo el mundo,[3] generando así una carga social y económica.

[1] Estudiante de Medicina Humana
[2] Médico cirujano. Magister en Medicina.
Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

Recibido: 12 de octubre 2021
Aceptado: 4 de noviembre 2021

Correspondencia
Madelaine Navarro Yparraguirre
madelainenavarro22@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Navarro-Yparraguirre MM, Arias-Revilla AO, Roque-Quezada JCE. Respecto al artículo *Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina.* Med Int Méx 2022; 38 (2): 476-478.

Desde el decenio de 1990 hasta ahora, se ha producido un aumento espectacular en la capacidad de eliminar el virus de la hepatitis C y esto se debe a los tratamientos con inhibidores directos del virus en niveles de la proteasa o los antivirales de acción directa contra el virus C con eficacia de eliminación del 90 al 100% cuando inicialmente era solo del 7 al 11%.[4] **Figura 1**

Desde inicios de 1991, se empezó con el interferón. Pero, a partir de 2014 empezaron los antivirales de acción directa, como el daciatasvir, simeprevir y sotosbuvir, permitiendo aumento del 50% en la eliminación del VHC. Sin embargo, en 2016 y 2017 aparieron Epclusa, Vosevi y Maviret, que eliminan casi en el 98 al 100% el virus de la hepatitis C.[4]

El uso de estos antivirales de acción directa en los últimos años ha tenido un efecto tremendo en la disminución de los pacientes en lista de espera para trasplantes hepáticos.[5] Esto se refleja en que la indicación de trasplante hepático por VHC ha disminuido notablemente desde 2014 en Estados Unidos y actualmente la indicación de trasplante por enfermedad alcohólica y NASH se volvieron las principales.[6] **Figura 2**

Entonces, haber disminuido la indicación por trasplante por VHC gracias a los antivirales de acción directa permite un espacio para otras indicaciones. En 2035 se va a ahorrar en Estados Unidos 7320 hígados que hubieran sido destinados para enfermos con cirrosis por VHC y serán destinados para pacientes con cirrosis por virus no C.[7]

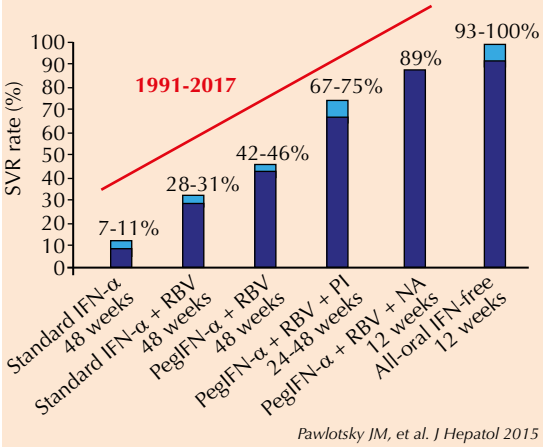

Figura 1. Progreso en el tratamiento de la hepatitis C crónica con diferentes regímenes terapéuticos.
Fuente: referencia 5.

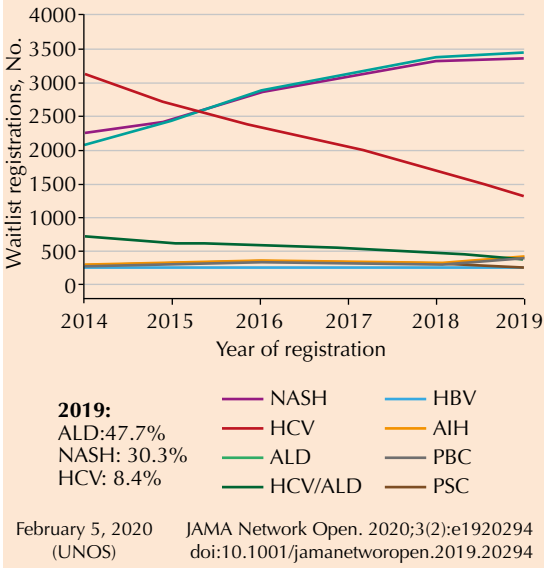

Figura 2. Pacientes adultos en lista de espera para trasplante hepático en Estados Unidos.
AIH: hepatitis autoinmunitaria; ALD: enfermedad hepática asociada con el alcohol; HBV: virus de la hepatitis B; CHC: carcinoma hepatocelular; HCV: virus de la hepatitis C; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; PBC: colangitis biliar primaria; PSC: colangitis esclerosante primaria.
Fuente: referencia 7.

Por último, es de mencionar que gracias a los nuevos antivirales de acción directa, se acepta mayor cantidad de donantes con VHC positivo porque, con el nuevo tratamiento, se podrá eliminar el virus.

REFERENCIAS

1. Tobar M, López J. Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina. Med Interna México 2021; 37 (4): 469-74. https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13 (17): 2436-41. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2436.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatol 2013; 57 (4): 1333-42.
4. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45 (4): 529-38. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
5. Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. J Hepatol 2015; 62 (1 Suppl): S87-99. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.006.
6. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. Hepatol 2017; 65 (3): 804-12. doi: 10.1002/hep.28923.
7. Wong RJ, Singal AK. Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States, 2014-2019. JAMA Netw Open 2020; 3 (2): e1920294. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20294

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6966

Carta al editor
Med Int Méx 2022; 38 (2): 479-480.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6981

Factores de riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Risk factors for severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 2.

Doris Patiño-Lizarbe, Oriana Rivera-Lozada

Estimado señor editor:

Después de leer el artículo titulado "Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano" con autoría de Salazar y colaboradores, publicado en 2021, volumen 37, número 4 de la revista de *Medicina Interna de México*, el cual me pareció muy interesante, ya que la gran mayoría de los pacientes diabéticos llegan a padecer un cuadro de hipoglucemia, que debe ser identificado oportunamente y así evitar consecuencias negativas en el paciente, pero también debemos mencionar que es necesario revisar algunos puntos que pueden ayudar a ampliar su investigación con respecto a la fisiopatología que causa este factor de riesgo, ya que no pudieron interiorizarse en el tema.[1]

Por tal razón, es importante mencionar que el lector puede solo tener una perspectiva reducida o escasa de este amplio tema y que cada año se incrementan las dudas y preguntas con respecto a los factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2, por lo que se hace mención que es necesario colocar las complicaciones con respecto a las sulfonilureas, lo que es de gran importancia por su relación con la hipoglucemia de los pacientes.

Por otra parte, tampoco se detalla el tiempo de administración de las sulfonilureas que tuvieron los pacientes, ni el tiempo de enfermedad, que son factores de riesgo con respecto a la mortalidad intrahospitalaria, como es el caso de una investigación similar en la que se encontró

Escuela profesional de medicina humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

Recibido: 18 de octubre 2021
Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia
Oriana Rivera Lozada
oriana.rivera@upsjb.edu.pe

Este artículo debe citarse como:
Patiño-Lizarbe D, Rivera-Lozada O. Factores de riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2022; 38 (2): 479-480.

que 15 pacientes tuvieron como antecedente personal a la insuficiencia cardiaca crónica y manifestaron complicaciones.[2]

Las sulfonilureas constituyen un antidiabético no insulínico que es prescrito después de la metformina; según la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2020), este medicamento debe recomendarse como última opción, ya que existe riesgo cardiovascular. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) no recomienda su administración como monoterapia ni tampoco en personas con insuficiencia renal o en conjunto con la glibenclamida, por tal razón es importante especificar si alguno de los participantes tuvo este tipo de afecciones en relación con la administración de las sulfonilureas.[3]

Cuando existe contraindicación o intolerancia a la metformina, se cambia a los medicamentos de segunda línea y uno de ellos son las sulfonilureas, que se recomiendan por menor tendencia a la hipoglucemia, pero dependerá de las dosis que le den al paciente, ya que siempre habrá el riesgo tanto con la insulina como con la sulfonilurea. No se recomienda en pacientes mayores de 65 años, con antecedentes de prevención secundaria cardiovascular, por tal razón, sí se considera una complicación en el tratamiento de la diabetes mellitus, por lo que es necesario que se conozcan los antecedentes patológicos de los pacientes y los diagnósticos actuales para que pueda explicarse la causa o la asociación que tiene tanto el tratamiento con sulfonilureas como la hipoglucemia.[4]

Por otra parte, una de las desventajas con las sulfonilureas es la importancia de tomarse tres veces al día, lo que hace difícil el apego terapéutico; en este caso puede reemplazarse con la pioglitazona, que tiene el control metabólico de largo plazo a diferencia de las sulfonilureas y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, volviéndose ideal en personas con esteatosis hepática no alcohólica y con síndrome metabólico.[5]

Para concluir, se recomienda realizar previas revisiones de las guías actualizadas, como las de la ALAD y la ADA, en las que se mencionan las indicaciones y contraindicaciones del medicamento para su adecuada administración; también debe indicarse si los participantes tuvieron alguna afección durante la investigación para hacer una observación antes de la administración con otro medicamento y evitar, de este modo, posibles complicaciones.

REFERENCIAS

1. Salazar-Vilchez J, Carbonell Y, Briceño S, Borges I, Añez R. Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano. Med Int Méx 2021; 37 (4): 506-519. https://doi.org/10.24245/mim,v37i4.4089.
2. Nares-Torices MA, González-Martínez A, Martínez-Ayuso FA, Orlando Morales-Fernández MO. Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal? Med Int Méx 2018; 34 (6): 881-895. https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2040.
3. Pando-Alvarez RM. Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Diagnóstico 2020; 59 (1): 16-22.
4. Reyes F, Pérez M, Álvarez A, Ramírez M. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo científico médico 2016; 20 (1): 98-121.
5. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. Atención Primaria 2019; 51 (7): 442-51. https://doi.org/10.1016/j aprim.2019.05.014.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6981

Carta al editor
Med Int Méx 2022; 38 (2): 481-482.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6983

Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano

Clinical characteristics of type 2 diabetic patients with severe hypoglycemia from a Venezuelan hospital.

Walter Javier Chirinos-Levano,[1] Katherine Maribel De la Cruz-Escalante,[1] Cesar Saravia Paz-Soldan[2]

Estimado señor editor:

El artículo "Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano", publicado en su revista. es un estudio de amplia relevancia e interés para la endocrinología y medicina interna, pero quisiéramos acotar que sería importante incluir en futuras investigaciones el automonitoreo glucémico capilar y el monitoreo continuo de glucemia para disminuir el riesgo de provocar la hipoglucemia grave.

La Organización Mundial de la Salud recomienda administrar metformina, sulfonilureas e insulina humana como terapia farmacológica para los pacientes con diabetes mellitus 2 en población con escasos recursos económicos, pero la monoterapia o la combinación de estos fármacos implican el riesgo de hipoglucemia grave o hipoglucemia.[1]

El automonitoreo capilar indica el valor de la glucemia en el momento de la toma y contribuye en reducir o evitar complicaciones agudas, como hipoglucemia, durante el tratamiento de la diabetes mellitus 2, pero existen variaciones a tomar en cuenta durante el día y la noche.[2]

El monitoreo continuo detecta variaciones de glucemia del líquido intersticial del tejido subcutáneo cada 1-5 minutos durante el día y la noche.[2]

[1] Estudiante de medicina.
[2] Docente de medicina.
Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

Recibido: 18 de octubre 2021
Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia
Walter Javier Chirinos Levano
jchirinosl@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Chirinos-Levano WJ, De la Cruz-Escalante KM, Saravia Paz-Soldan C. Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano. Med Int Méx 2022; 38 (2): 481-482.

Los controles deficientes de la glucemia sérica y la existencia de factores precipitantes contribuyen a la aparición de complicaciones agudas, como la hipoglucemia y otras en los pacientes con diabetes mellitus 2.[3]

El paciente con diabetes mellitus 2, cuyo médico lo educó en su enfermedad, debe participar activamente en su tratamiento y autocuidado, por ello, realizar el automonitoreo de la glucemia capilar le permitirá conocer el estado de su control glucémico y sus variaciones durante el día y de acuerdo con su estilo de vida.[4]

Para saber el valor de la glucemia sérica a corto plazo inicialmente se realizaba el automonitoreo de la glucemia capilar en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus 1 y 2 durante el día, pero actualmente existe el monitoreo continuo que es el método patrón de referencia que permite hacer mediciones de la variabilidad de la glucemia intersticial cada 5 minutos durante el día y la noche en los pacientes institucionalizados con diabetes mellitus 1 y 2.[5]

Con todo lo expuesto, esta carta pretende plantear que en futuras investigaciones se incluyan las variables automonitoreo glucémico capilar y el monitoreo continuo de glucemia como acciones para prevenir complicaciones agudas de hipoglucemia grave en los pacientes con diabetes tipo 2.

REFERENCIAS

1. Salazar-Vilchez J, Carbonell Y, Briceño S, Borges I, Añez R. Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano. Med Int Mex 2021; 37 (4): 506-19. https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4089.
2. Lavalle-González FJ, Antillón-Ferreira C, Flores-Caloca O, Márquez-Rodríguez E, Yépez-Rodríguez AE, Garza-Hernández ND la, et al. Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes. Med Int Mex 2020; 36 (2): 185-98. https: //doi.org/10.24245/mim.v36i2.3055.
3. Torres-Jumbo R, Acosta-Navia M, Rodríguez-Avilés D, Barrera-Rivera M. Complicaciones agudas de la diabetes tipo 2. Recimundo 2020; 46-57. DOI: 10.26820/recimundo/4.(1).esp.marzo.2020.46-57
4. Cevallos JL, Nasillo A, Santaella N. Evaluación, seguimiento y metas de control de la diabetes mellitus tipo 2. automonitoreo de la glucemia capilar. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012; 10 (1).
5. Rico-Fontalvo, Daza-Arnedo, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Pérez-Calvo C, Raad-Sabaria M, Ospino-Rodríguez MA, Cardona-Blanco M, Uparella-Gulfo I. Variabilidad glicémica y su impacto cardiovascular y renal. Arch Medicina 2020; 16 (6) :14.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.6983

Med Int Méx 2022; 38 (2): 483.

Manuel Ramiro H.

Alberto Lifshitz
Saber y magia. Reflexiones contemporáneas sobre el arte de la medicina
Palabras y Plumas. México 2022

Un nuevo libro de Alberto Lifshitz, que ha aprovechado a plenitud el remanso al que la pandemia por COVID-19 nos ha obligado a todos a enfrentar; este libro es el cuarto que escribe en este lapso, todos son extraordinarios, pero quizá éste, sobre el arte de la medicina, es el mejor. Trata sobre el arte de la medicina; el aspecto tan mencionado y tan poco estudiado. Lo enfoca como una herramienta que el médico tiene para acercarse al enfermo, comprenderlo mejor y por tanto ayudarlo mejor. Se trata, según él, de una mezcla entre la calidad técnica, el conocimiento científico, la calidad humana y lo que llama la magia. Se trata de una herramienta que permite escuchar al paciente, atender sus inquietudes y necesidades, comprender cuáles son sus deseos, explicarle adecuadamente consideraciones sobre su padecimiento y encontrar en conjunto la mejor solución para el caso en particular. Hay muchas otras situaciones en que los aspectos técnicos, el conocimiento y las consideraciones artísticas o mágicas se reúnen; menciona el caso de la exploración física. El arte de la medicina es un recurso que puede permitir obtener mejores resultados al entender adecuadamente al paciente y su circunstancia, desencadenándose confianza y empatía entre ambas partes, lo que fortalece la relación médico-paciente y permite aspirar a obtener mejores resultados para el enfermo. Trata de la dificultad para comprender el fenómeno y por ello conocer las posibilidades que tiene para atender adecuadamente a nuestros pacientes. Nos habla de las dificultades para enseñar y aprender estas herramientas, hasta ahora los que creemos haberlas aprendido lo hemos hecho observando a los que han sido nuestros mentores o nuestros *role model*, y hemos intentado transmitirlo con nuestro actuar, pero sin que hayamos podido sistematizar la educación al respecto. Ojalá encontremos la manera de hacerlo más objetivamente, aunque siendo una situación tan subjetiva es difícil de conseguir. En el libro Lifshitz comenta cómo algunas disciplinas, formalmente reconocidas como artísticas, pueden ayudar en el manejo del paciente; tal es el caso de la música, la literatura y la pintura y no cabe duda que la arquitectura puede ponerse al servicio de los pacientes cuando se ejecuta adecuadamente.

En una presentación mencionaba que este libro, lo mismo que varios que al respecto de la clínica ha escrito Alberto, es resultado de su ejercicio profesional, siempre formal, cuidadosa, pero también reflexiva y empeñada en transmitir a sus alumnos y quizá compañeros. El Dr. José Halabe, alumno del autor como el mismo se describe en una presentación del libro, comentó que se trata de una autobiografía y no solo profesional, sino también ética y conductual, me parece muy acertada la consideración.

Creo que es un libro muy importante que sería de gran utilidad, lo mismo que algún otro, como *El paciente. Una visión desde la medicina clínica*, para los alumnos tanto del pregrado como del posgrado. Estoy seguro de que a los alumnos de la licenciatura les sería de gran utilidad su lectura en tanto cursan las materias básicas, les permitiría entender, observar y quizá comprender para qué sirven todos los conocimientos que se van obteniendo y persiguiendo y cómo se requieren los conocimientos humanísticos y artísticos para ser realmente útiles. No cabe duda de que a los alumnos de los cursos de especialidades médicas les enriquecería enormemente su lectura.

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Jorunal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: **www.revisionporpares.com**, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página *www.medicinainterna.org.mx*

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:

2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.

2.2. **Resumen**. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.

2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página *www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm*

2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2, T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incomprensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

2.5. **Figuras y cuadros**. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas. Ambos deben incluirse en forma secuencial enseguida de la lista de referencias y nunca en imagen.

2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.

6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.

7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.

8. Sólo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que sólo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas".

8.1. Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Portal de internet

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic 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 encentrados, 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

- Visto bueno (nombre y firma) de autorización de la institución donde se realizó el trabajo:

Nombre	Firma

Lugar: _____ Fecha: _____