MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

3

Volumen 38
mayo-junio 2022

EDITORIAL

485 **Las interacciones en la clínica**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

ARTÍCULOS ORIGINALES

489 **Correlación entre proteínas totales, albúmina y ácido úrico como biomarcadores de peritonitis asociada con diálisis peritoneal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria**
Oscar Soto-García, Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Carlos Cruz-Mendoza, David Eduardo Prestegui-Muñoz, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Inés López-Islas, Gloria Soto-García, Brian Madariaga-Cortés

497 **Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano**
Bryam J Vásquez-Zavala, María JG Fernández-Sandoval, Alonso Soto

507 **Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019**
Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

514 **Indicación y apego a la tromboprofilaxis venosa en un hospital en Cartagena, Colombia**
Adriana Bornacelly, Eiman D Moreno-Pallares

526 **Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel en México**
Rocío del Carmen Uribe-Franco, Miriam Puebla-Miranda

538 **Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves**
Pedro Mendoza-Martínez, David Alberto Linares-Rivas Cacho, Alejandro Sosa-Caballero, Luis Manuel Domínguez-Hernández

550 **Patrones clínicos, bioquímicos y tomográficos en pacientes con COVID-19 asociados con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México**
Gustavo De la Peña-Sosa, Alfonso Gulías-Herrero, Paloma Almeda-Valdés

REVISIONES SISTEMÁTICAS

560 **Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo**
Karla Sharon Lugo-Bautista, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

571 **Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante**
Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

REVISIONES NARRATIVAS

586 **Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa**
Laura Alejandra Lambis-Loaiza

595 **Infecciones necrosantes de tejidos blandos. ¿Cómo identificarlas, clasificarlas y tratarlas?**
Eduardo Tuta-Quintero, Alejandro Rueda-Rodríguez, Yesid Fabián Mantilla-Flórez

606 **Síndrome de compresión medular en el paciente con cáncer**
Jorge Soriano-Lorenzo, Pablo Rojas-Argüelles, Daliadis Pons-Leyva, Daymet González-Rojas, Gabriela Leyva-Coll

617 **Respuesta a volumen en atención clínica: antecedentes históricos y utilidad terapéutica actual**
Jacob García-Regalado, Edilberto Aarón Padilla-Sandoval

634 **Cetoacidosis diabética: puesta al día**
Carlos A Andrade-Castellanos

642 **Asma y embarazo: abordaje simplificado**
José Luis Sandoval-Gutiérrez

649 **Relojes circadianos y ayuno prolongado: potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades metabólicas**
María Fernández-De La Torre, Paola Hernández-Díaz, Julio Aspe-Viñolas, Miguel Ahumada-Ayala

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

665 **Retiro de ventilación mecánica: en busca de la euboxia**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Gerardo Rivera-Solís, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Manuel Alberto Guerrero-Gutiérrez

669 **Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada**
Eduardo Tuta-Quintero, Ignacio Briceño-Balcázar, Julio César Martínez-Lozano, María Daniela Olaya-Galindo, Alberto Gómez-Gutiérrez

676 **Aprendizaje basado en problemas y tecnologías de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz, Rodolfo Cano-Jiménez

CASOS CLÍNICOS

686 **Miopatía inflamatoria asociada con infección por virus de hepatitis C**
Ulises Mercado, Dulce Renée Soto

691 **Piomiositis de esternocleidomastoideo**
Sergio Angulo-Lozano, Sebastián Angulo-Lozano, Fabio Alejandro Pérez, Ledmar J Vargas

695 **Endocarditis tricúspide con embolia pulmonar séptica: una afección infrecuente**
Edward Jassir Rozo-Ortiz, Jhon Alexander Conta, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Manuel Alejandro Pinzón-Olmos

701 **Morfea profunda: un caso de una afección poco reconocida**
Sabrina Escandón-Pérez, Ana P Landeta-Sa, Eder R Juárez-Durán, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán

708 **Síndrome de Kartagener**
Juanita Carrillo-Castro, Diego F García-Bohórquez, Javier E Fajardo-Rivero

714 **Pericarditis purulenta causada por *Actinomyces odontolyticus* en un paciente nonagenario**
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Francisco Jover-Díaz

718 **Enfermedad de Madelung**
Milena Brigitte Agudelo-Sanabria, Edward Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez

722 **Síndrome de Mounier-Kuhn en una paciente con neumonía por COVID-19**
Gisel Viviana Licón-Martínez, Hiram Javier Jaramillo-Ramírez

727 **Manifestaciones cutáneas asociadas con la vacunación contra SARS-CoV-2**
Génesis Alejandra Cabral-Rodríguez, Juan Oziel Romero-Tafoya, Christian García-Estrada

CARTAS AL EDITOR

733 **Perfil clínico del síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos**
Patricia V Salas, Alexandra C Rivas, Frank S Fernández-Silva

736 **Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina**
Pedro R Cavenecia, Liz Q Mamani, Frank Sydney Fernández-Silva

RINCÓN DEL INTERNISTA

739 **El peligro de estar cuerda**
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

OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN

Porque la **hipertensión** es un problema de salud global que daña órganos blanco y que tiene como consecuencia:

- **Insuficiencia cardiaca**
- **Daño renal**
- **Retinopatía**
- **Demencia vascular**

OKSEN Es la cápsula de contenido líquido que da el **OK en hipertensión**

+Telmisartán Hidroclorotiazida

Revisar IPP:

OKSN-01A-17 | NO. DE ENTRADA: 173300202C4474

IPAL®

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

3

Volumen 38
mayo-junio, 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.

Medicina Interna
de México

Volumen 38, Núm. 3, mayo-junio, 2022

CONTENIDO

EDITORIAL

485 **Las interacciones en la clínica**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

ARTÍCULOS ORIGINALES

489 **Correlación entre proteínas totales, albúmina y ácido úrico como biomarcadores de peritonitis asociada con diálisis peritoneal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria**
Oscar Soto-García, Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Carlos Cruz-Mendoza, David Eduardo Prestegui-Muñoz, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Inés López-Islas, Gloria Soto-García, Brian Madariaga-Cortés

497 **Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano**
Bryam J Vásquez-Zavala, María JG Fernández-Sandoval, Alonso Soto

507 **Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019**
Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

514 **Indicación y apego a la tromboprofilaxis venosa en un hospital en Cartagena, Colombia**
Adriana Bornacelly, Eiman D Moreno-Pallares

526 **Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel en México**
Rocío del Carmen Uribe-Franco, Miriam Puebla-Miranda

538 **Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves**
Pedro Mendoza-Martínez, David Alberto Linares-Rivas Cacho, Alejandro Sosa-Caballero, Luis Manuel Domínguez-Hernández

550 **Patrones clínicos, bioquímicos y tomográficos en pacientes con COVID-19 asociados con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México**
Gustavo De la Peña-Sosa, Alfonso Gulías-Herrero, Paloma Almeda-Valdés

REVISIONES SISTEMÁTICAS

560 **Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo**
Karla Sharon Lugo-Bautista, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

571 **Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante**
Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

REVISIONES NARRATIVAS

586 **Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa**
Laura Alejandra Lambis-Loaiza

595 **Infecciones necrosantes de tejidos blandos. ¿Cómo identificarlas, clasificarlas y tratarlas?**
Eduardo Tuta-Quintero, Alejandro Rueda-Rodríguez, Yesid Fabián Mantilla-Flórez

CONTENTS

EDITORIAL

485 **Interactions in the clinic**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

ORIGINAL ARTICLES

489 **Correlation of total proteins, albumin and uric acid as biomarkers of peritonitis associated to peritoneal dialysis in patients with chronic kidney disease stage 5 KDIGO in continuous ambulatory peritoneal dialysis**
Oscar Soto-García, Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Carlos Cruz-Mendoza, David Eduardo Prestegui-Muñoz, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Inés López-Islas, Gloria Soto-García, Brian Madariaga-Cortés

497 **Association between the Charlson comorbidity index and extended length of stay in a Peruvian reference hospital**
Bryam J Vásquez-Zavala, María JG Fernández-Sandoval, Alonso Soto

507 **Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the classification criteria of EULAR/ACR 2019**
Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

514 **Indication and adherence to venous thromboprophylaxis in a hospital of Cartagena, Colombia**
Adriana Bornacelly, Eiman D Moreno-Pallares

526 **Prevalence of cutaneous lymphoma attended at the Dermatology service of a third level hospital in Mexico**
Rocío del Carmen Uribe-Franco, Miriam Puebla-Miranda

538 **Effectiveness of methylprednisolone combined with doxycycline to reduce the clinical activity of Graves orbitopathy**
Pedro Mendoza-Martínez, David Alberto Linares-Rivas Cacho, Alejandro Sosa-Caballero, Luis Manuel Domínguez-Hernández

550 **Clinical, biochemical and tomographic patterns in COVID-19 patients associated with requirement of invasive ventilation and mortality in a tertiary care center in Mexico City**
Gustavo De la Peña-Sosa, Alfonso Gulías-Herrero, Paloma Almeda-Valdés

SYSTEMATIC REVIEWS

560 **Treatment against high-risk smoldering multiple myeloma**
Karla Sharon Lugo-Bautista, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

571 **Benefits of folinic acid as coadjuvant therapy**
Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

NARRATIVE REVIEWS

586 **Application of the IMPROVE bleeding scale in patients at risk of venous thromboembolic disease**
Laura Alejandra Lambis-Loaiza

595 **Necrotizing soft tissue infections. How to identify, classify and treat them?**
Eduardo Tuta-Quintero, Alejandro Rueda-Rodríguez, Yesid Fabián Mantilla-Flórez

Medicina Interna
de México

Volumen 38, Núm. 3, mayo-junio, 2022

CONTENIDO

EDITORIAL

485 **Las interacciones en la clínica**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

ARTÍCULOS ORIGINALES

489 **Correlación entre proteínas totales, albúmina y ácido úrico como biomarcadores de peritonitis asociada con diálisis peritoneal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria**
Oscar Soto-García, Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Carlos Cruz-Mendoza, David Eduardo Prestegui-Muñoz, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Inés López-Islas, Gloria Soto-García, Brian Madariaga-Cortés

497 **Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano**
Bryam J Vásquez-Zavala, María JG Fernández-Sandoval, Alonso Soto

507 **Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019**
Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

514 **Indicación y apego a la tromboprofilaxis venosa en un hospital en Cartagena, Colombia**
Adriana Bornacelly, Eiman D Moreno-Pallares

526 **Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de segundo nivel en México**
Rocío del Carmen Uribe-Franco, Miriam Puebla-Miranda

538 **Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves**
Pedro Mendoza-Martínez, David Alberto Linares-Rivas Cacho, Alejandro Sosa-Caballero, Luis Manuel Domínguez-Hernández

550 **Patrones clínicos, bioquímicos y tomográficos en pacientes con COVID-19 asociados con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México**
Gustavo De la Peña-Sosa, Alfonso Gulías-Herrero, Paloma Almeda-Valdés

REVISIONES SISTEMÁTICAS

560 **Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo**
Karla Sharon Lugo-Bautista, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

571 **Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante**
Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

REVISIONES NARRATIVAS

586 **Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa**
Laura Alejandra Lambis-Loaiza

595 **Infecciones necrosantes de tejidos blandos. ¿Cómo identificarlas, clasificarlas y tratarlas?**
Eduardo Tuta-Quintero, Alejandro Rueda-Rodríguez, Yesid Fabián Mantilla-Flórez

CONTENTS

EDITORIAL

485 **Interactions in the clinic**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

ORIGINAL ARTICLES

489 **Correlation of total proteins, albumin and uric acid as biomarkers of peritonitis associated to peritoneal dialysis in patients with chronic kidney disease stage 5 KDIGO in continuous ambulatory peritoneal dialysis**
Oscar Soto-García, Tania Alejandra Sánchez-Avilés, Carlos Cruz-Mendoza, David Eduardo Prestegui-Muñoz, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Inés López-Islas, Gloria Soto-García, Brian Madariaga-Cortés

497 **Association between the Charlson comorbidity index and extended length of stay in a Peruvian reference hospital**
Bryam J Vásquez-Zavala, María JG Fernández-Sandoval, Alonso Soto

507 **Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the classification criteria of EULAR/ACR 2019**
Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

514 **Indication and adherence to venous thromboprophylaxis in a hospital of Cartagena, Colombia**
Adriana Bornacelly, Eiman D Moreno-Pallares

526 **Prevalence of cutaneous lymphoma attended at the Dermatology service of a second level hospital in Mexico**
Rocío del Carmen Uribe-Franco, Miriam Puebla-Miranda

538 **Effectiveness of methylprednisolone combined with doxycycline to reduce the clinical activity of Graves orbitopathy**
Pedro Mendoza-Martínez, David Alberto Linares-Rivas Cacho, Alejandro Sosa-Caballero, Luis Manuel Domínguez-Hernández

550 **Clinical, biochemical and tomographic patterns in COVID-19 patients associated with requirement of invasive ventilation and mortality in a tertiary care center in Mexico City**
Gustavo De la Peña-Sosa, Alfonso Gulías-Herrero, Paloma Almeda-Valdés

SYSTEMATIC REVIEWS

560 **Treatment against high-risk smoldering multiple myeloma**
Karla Sharon Lugo-Bautista, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

571 **Benefits of folinic acid as coadjuvant therapy**
Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

NARRATIVE REVIEWS

586 **Application of the IMPROVE bleeding scale in patients at risk of venous thromboembolic disease**
Laura Alejandra Lambis-Loaiza

595 **Necrotizing soft tissue infections. How to identify, classify and treat them?**
Eduardo Tuta-Quintero, Alejandro Rueda-Rodríguez, Yesid Fabián Mantilla-Flórez

606 **Síndrome de compresión medular en el paciente con cáncer**
Jorge Soriano-Lorenzo, Pablo Rojas-Argüelles, Daliadis Pons-Leyva, Daymet González-Rojas, Gabriela Leyva-Coll

617 **Respuesta a volumen en atención clínica: antecedentes históricos y utilidad terapéutica actual**
Jacob García-Regalado, Edilberto Aarón Padilla-Sandoval

634 **Cetoacidosis diabética: puesta al día**
Carlos A Andrade-Castellanos

642 **Asma y embarazo: abordaje simplificado**
José Luis Sandoval-Gutiérrez

649 **Relojes circadianos y ayuno prolongado: potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades metabólicas**
María Fernández-De La Torre, Paola Hernández-Díaz, Julio Aspe-Viñolas, Miguel Ahumada-Ayala

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

665 **Retiro de ventilación mecánica: en busca de la euboxia**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Gerardo Rivera-Solís, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Manuel Alberto Guerrero-Gutiérrez

669 **Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada**
Eduardo Tuta-Quintero, Ignacio Briceño-Balcázar, Julio César Martínez-Lozano, María Daniela Olaya-Galindo, Alberto Gómez-Gutiérrez

676 **Aprendizaje basado en problemas y tecnologías de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz, Rodolfo Cano-Jiménez

CASOS CLÍNICOS

686 **Miopatía inflamatoria asociada con infección por virus de hepatitis C**
Ulises Mercado, Dulce Renée Soto

691 **Piomiositis de esternocleidomastoideo**
Sergio Angulo-Lozano, Sebastián Angulo-Lozano, Fabio Alejandro Pérez, Ledmar J Vargas

695 **Endocarditis tricúspide con embolia pulmonar séptica: una afección infrecuente**
Edward Jassir Rozo-Ortiz, Jhon Alexander Conta, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Manuel Alejandro Pinzón-Olmos

701 **Morfea profunda: un caso de una afección poco reconocida**
Sabrina Escandón-Pérez, Ana P Landeta-Sa, Eder R Juárez-Durán, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán

708 **Síndrome de Kartagener**
Juanita Carrillo-Castro, Diego F García-Bohórquez, Javier E Fajardo-Rivero

714 **Pericarditis purulenta causada por *Actinomyces odontolyticus* en un paciente nonagenario**
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Francisco Jover-Díaz

718 **Enfermedad de Madelung**
Milena Brigitte Agudelo-Sanabria, Edward Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez

722 **Síndrome de Mounier-Kuhn en una paciente con neumonía por COVID-19**
Gisel Viviana Licón-Martínez, Hiram Javier Jaramillo-Ramírez

727 **Manifestaciones cutáneas asociadas con la vacunación contra SARS-CoV-2**
Génesis Alejandra Cabral-Rodríguez, Juan Oziel Romero-Tafoya, Christian García-Estrada

CARTAS AL EDITOR

733 **Perfil clínico del síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos**
Patricia V Salas, Alexandra C Rivas, Frank S Fernández-Silva

736 **Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina**
Pedro R Cavenecia, Liz Q Mamani, Frank Sydney Fernández-Silva

RINCÓN DEL INTERNISTA

739 **El peligro de estar cuerda**
Manuel Ramiro H

606 **Spinal cord compression in cancer patients**
Jorge Soriano-Lorenzo, Pablo Rojas-Argüelles, Daliadis Pons-Leyva, Daymet González-Rojas, Gabriela Leyva-Coll

617 **Fluid responsiveness in medical treatment: historic background and a review for accurate application**
Jacob García-Regalado, Edilberto Aarón Padilla-Sandoval

634 **Diabetic ketoacidosis: Update**
Carlos A Andrade-Castellanos

642 **Asthma and pregnancy: simplified approach**
José Luis Sandoval-Gutiérrez

649 **Circadian clocks and prolonged fasting: Therapeutic potential in the treatment of metabolic diseases**
María Fernández-De La Torre, Paola Hernández-Díaz, Julio Aspe-Viñolas, Miguel Ahumada-Ayala

OPINION ARTICLES

665 **Weaning: looking for euboxia**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Gerardo Rivera-Solís, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Manuel Alberto Guerrero-Gutiérrez

669 **Bitartrate or tartrate potassium for the treatment of dropsy in the New Kingdom of Granada**
Eduardo Tuta-Quintero, Ignacio Briceño-Balcázar, Julio César Martínez-Lozano, María Daniela Olaya-Galindo, Alberto Gómez-Gutiérrez

676 **Problem-based learning and technologies of information and communication**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz, Rodolfo Cano-Jiménez

CLINICAL CASES

686 **Inflammatory myopathy associated with hepatitis C virus infection**
Ulises Mercado, Dulce Renée Soto

691 **Sternocleidomastoid pyomyositis**
Sergio Angulo-Lozano, Sebastián Angulo-Lozano, Fabio Alejandro Pérez, Ledmar J Vargas

695 **Tricuspid endocarditis with septic pulmonary embolism: an infrequent entity**
Edward Jassir Rozo-Ortiz, Jhon Alexander Conta, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Manuel Alejandro Pinzón-Olmos

701 **Morphea profunda: A case report of an uncommon condition**
Sabrina Escandón-Pérez, Ana P Landeta-Sa, Eder R Juárez-Durán, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán

708 **Kartagener's syndrome**
Juanita Carrillo-Castro, Diego F García-Bohórquez, Javier E Fajardo-Rivero

714 **Purulent pericarditis caused by *Actinomyces odontolyticus* in a nonagenarian patient**
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Francisco Jover-Díaz

718 **Madelung's disease**
Milena Brigitte Agudelo-Sanabria, Edward Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez

722 **Mounier-Kuhn syndrome in a patient with COVID-19 pneumonia**
Gisel Viviana Licón-Martínez, Hiram Javier Jaramillo-Ramírez

727 **Cutaneous reactions associated with vaccination against SARS-CoV-2**
Génesis Alejandra Cabral-Rodríguez, Juan Oziel Romero-Tafoya, Christian García-Estrada

LETTERS TO THE EDITOR

733 **Clinical profile of Sjögren's syndrome in pediatric patients**
Patricia V Salas, Alexandra C Rivas, Frank S Fernández-Silva

736 **New perspectives for the ambulatory or early treatment of COVID-19 based on chloroquine-hydroxychloroquine**
Pedro R Cavenecia, Liz Q Mamani, Frank Sydney Fernández-Silva

THE INTERNIST'S CORNER

739 **El peligro de estar cuerda**
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
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938

Editorial
Med Int Méx 2022; 38 (3): 485-487.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7809

Las interacciones en la clínica

Interactions in the clinic.

Liz Hamui-Sutton,[1] José Halabe-Cherem[2]

El hospital, entendido como orden social, es un espacio de socialización con modalidades particulares en el que se llevan a cabo interacciones orientadas a la atención, la investigación y la formación de recursos humanos. Descifrar el orden de la clínica es una tarea compleja, en la que confluyen planos temporales, espaciales, científicos, académicos, sociales, culturales, económicos, políticos y también personales y emocionales, que se condensan en situaciones concretas.

Como explica Atkinson (1997), las unidades médicas son territorios diferenciados pero interconectados, donde suceden acciones y reacciones múltiples, a eso se le denomina "la clínica". Esta última se encuentra contextualizada en condiciones sociohistóricas en las que tiene lugar la diversidad de interacciones objetivas guiadas por las expectativas subjetivas de quienes participan en las tramas de la atención.

Para comprender la dinámica social se consideran algunos conceptos y categorías intermedias con el fin de hacer inteligibles las tramas, los discursos y las narrativas verbales y performativas (Mattingly & Garro, 2000) que dan forma y sentido a los procesos de atención. La idea de proceso se entiende como una secuencia continua de hechos o de operaciones que pueden conducir a otras secuencias de hechos y de operaciones (Guattari & Rolnik, 2006).

Para explicar la noción de interacción, se parte de la propuesta de Goffman (2006) sobre los marcos de referencia, franjas de actividad, situación y acción, para después ubicarlas en el contexto clínico donde los agentes, de manera unificada, perciben, evalúan e interpretan los procesos para moverse en consecuencia según sus intereses y los de la organización.

[1] División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.
[2] Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2022
Aceptado: mayo 2022

Correspondencia
José Halabe Cherem
jhalabe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hamui-Sutton L, Halabe-Cherem J. Las interacciones en la clínica. Med Int Méx 2022; 38 (3): 485-487.

Los marcos aplican en "franjas de actividad" (*strips of activity*) determinadas, es decir, en conjuntos de sucesos en los que el sujeto se posiciona y actúa (Goffman, 2006). Como recursos cognitivos socialmente compartidos, los marcos tienen componentes prácticos y organizan la experiencia individual y colectiva en esa franja de actividad donde la acción adquiere significado. El marco de referencia coadyuva iterativamente en la interpretación de las situaciones y en la participación interactiva del sujeto.

Por su parte, las situaciones son emergentes e improvisadas y encuentran significado en los marcos. La interpretación vincula a la persona con las normas sociales para enmarcar la experiencia y otorgarle sentido. No obstante, en las operaciones de encuadre (*framing)* pueden surgir problemas que dan cuenta de la vulnerabilidad de las construcciones de la realidad. Por ejemplo, fenómenos como la ambigüedad, la ignorancia, los errores, los corrimientos de significados, las rupturas, así como las disputas entre los marcos de comprensión, pueden presentarse en el transcurso de una interacción y alterar los procesos e intercambios comunicativos generando tensiones y conflictos.

El interés de este escrito se centra en el campo de la salud y específicamente en el orden social hospitalario. La intención es distinguir las lógicas y procesos que articulan y tensan las interacciones en franjas de actividad y sus efectos en la experiencia subjetiva de quienes participan en las situaciones que se generan.

En cada franja de actividad en la clínica convergen por lo menos cuatro lógicas o esquemas generativos cuyas perspectivas y orientaciones tienen sus propias características. La lógica que se destaca y en buena parte dirige a las demás es la atención médica. La restauración de la salud, el control de las enfermedades o la prevención de estas últimas dan sentido a la existencia del aparato clínico. La estructuración en organigramas con áreas, cargos y prácticas diferenciadas define la partición de los territorios, los tiempos, las actividades.

El razonamiento clínico, que parte de la anamnesis, el diagnóstico y el tratamiento guían las actividades del personal de salud colocado según esquemas profesionales específicos. Las asimetrías en el reparto de posiciones de los agentes según el uso del saber generan relaciones de poder que se expresan en las situaciones interaccionales en variadas franjas de actividad. En el ámbito de los procesos de atención, las jerarquías dispuestas están formalmente normadas y se ejercen en la práctica, no sin altas dosis de incertidumbre y de tensión.

Comúnmente, el médico es quien pone en marcha el dispositivo clínico. A partir de la terapéutica prescrita, los médicos residentes y estudiantes dan seguimiento a los pacientes, las enfermeras se encargan de su cuidado, otros profesionales de la salud realizan las pruebas indicadas o las terapias necesarias. Los agentes están coordinados entre sí para implementar el proceso de atención que da sentido al mecanismo asistencial. Entre las relaciones de poder que destacan en la clínica están las que se dan entre pares según el estrato: médicos con médicos, enfermeras con enfermeras, residentes con residentes… cuyas interacciones no están exentas de tensión. Por otro lado, pueden distinguirse las interacciones entre estratos, médicos-enfermeras, enfermeras-residentes, etc. Además, están las diversas interacciones entre el personal de salud y los consultantes: en las que los enfermos y sus familiares interactúan en múltiples franjas de actividad hospitalarias, por ejemplo, en urgencias, en la consulta externa, en las áreas de hospitalización, en fisioterapia, en grupos de apoyo, en la farmacia, etc.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7809

De manera paralela, pero en la misma lógica del aparato de atención, existen otros esquemas que operan con finalidades distintas. La lógica educativa, además de responder a las tareas propias de lo asistencial, también se enfoca en la formación profesional de los futuros médicos, enfermeras, trabajadores sociales, fisioterapeutas, etc. La vinculación con instituciones de educación superior, que tienen sus propios dispositivos pedagógicos y exigen el cumplimiento de programas académicos, incide en la dinámica de las interacciones clínicas. Por ejemplo, el año de residencia indica jerarquías paralelas a las de las instituciones de salud, cuyas asimetrías marcan las modalidades del ejercicio del poder para la enseñanza y el aprendizaje, pero en caso de abuso, imprimen experiencias negativas.

Otro tipo de interacciones, presentes en la trayectoria asistencial del enfermo, son las articuladas con las lógicas de investigación. Los casos clínicos detectados en la línea de alguna indagación científica motivan su inclusión en protocolos específicos cuya orientación es el avance del conocimiento disciplinar. Esta lógica en ocasiones interfiere con la asistencial, pues la de investigación busca la obtención de resultados y la segunda el bienestar del paciente específico.

También pueden identificarse las lógicas administrativas en las diversas franjas de actividad del orden hospitalario. Los procesos burocráticos y de gestión de la atención médica tienen su propio discurso ligado a la calidad y la seguridad del paciente, así como sus aparatos administrativos en el manejo de recursos humanos y materiales, orientados por esquemas jurídicos, económicos y de eficiencia organizacional, entre otros.

La modulación de las lógicas mencionadas es dinámica y variable según la franja de actividad, y los equilibrios pueden ser estables o frágiles, lo que depende de múltiples factores, como el diseño organizacional, la fortaleza y diversidad de las redes interpersonales, las capacidades y actitudes de los agentes, la disponibilidad de recursos, la saturación del trabajo y la fluidez en la dinámica de las interacciones, entre otros.

El estudio socio-antropológico de las articulaciones y las tensiones generadas por las interacciones en la dinámica de la clínica puede ser de utilidad para identificar problemas en las relaciones interpersonales y organizacionales. Las ciencias sociales aportan herramientas analíticas para describir e interpretar las múltiples interacciones con el fin de modificar el orden hospitalario y propiciar ambientes laborales y educativos colaborativos que coadyuven al desarrollo individual y colectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson PA. The Clinical Experience. 2nd ed. Aldershot, UK: Ashgate, 1997.
2. Goffman E. Frame analysis. Los marcos de la experiencia. Madrid: CIS, 2006.
3. Guattari F, Rolnik S. Micropolítica: cartografías del deseo. Madrid: Traficantes de Sueño, 2006.
4. Mattingly C, Garro LC. Narrative and the cultural construction of illness and healing. Berkeley: University of California Press, 2000.

NUEVO

Quadriloid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es Quadriacción

Alivia los Quadros Dermatológicos[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

ISO 9001

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Línea Dermatológica
LIOMONT

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 489-496.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4991

Correlación entre proteínas totales, albúmina y ácido úrico como biomarcadores de peritonitis asociada con diálisis peritoneal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria

Correlation of total proteins, albumin and uric acid as biomarkers of peritonitis associated to peritoneal dialysis in patients with chronic kidney disease stage 5 KDIGO in continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Oscar Soto-García,[1] Tania Alejandra Sánchez-Avilés,[1] Carlos Cruz-Mendoza,[1] David Eduardo Prestegui-Muñoz,[1] Carlos Alberto Lozada-Pérez,[3] Inés López-Islas,[4] Gloria Soto-García,[5] Brian Madariaga-Cortés[2]

Resumen

OBJETIVO: Determinar la correlación entre los biomarcadores: proteínas totales, albúmina en líquido de diálisis, albúmina y ácido úrico séricos y la peritonitis asociada con diálisis en la modalidad diálisis peritoneal continua ambulatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo, retrolectivo que incluyó pacientes con peritonitis asociada con diálisis peritoneal, de 2018 a 2020. Se uso χ^2 y razón de momios (RM), así como la correlación de Pearson para las variables proteínas totales, albúmina sérica, albúmina peritoneal y ácido úrico.

RESULTADOS: Se estudiaron 60 sujetos. Se observó una proteína total sérica disminuida con una correlación de 0.792, RM 2.5 mayor (p = 0.01), albúmina sérica baja con correlación de 0.751, RM 1.7 mayor (p = 0.025). La albúmina peritoneal baja tuvo correlación de 0.751, RM 2 mayor (p = 0.021), con el ácido úrico bajo una correlación de 0.832, RM 4.3 mayor (p = 0.019).

CONCLUSIONES: Se identificó una correlación estadísticamente significativa entre los biomarcadores proteínas totales, albúmina y ácido úrico y la peritonitis asociada con diálisis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad renal crónica; peritonitis; diálisis peritoneal; ácido úrico; albúmina; proteínas totales.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the correlation between the biomarkers: total proteins, albumin in dialysis fluid, serum albumin and uric acid in patients with peritonitis associated with dialysis in continuous ambulatory peritoneal dialysis modality.

MATERIALS AND METHODS: Case-control, observational, analytical, cross-sectional,

[1] Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
[2] Médico residente de tercer año de Neurología.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
[3] Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
[4] Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Enrique Cabrera, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
[5] Médico cirujano y partero. Hospital General de Naucalpan, Secretaría de Salud del Estado de México.

Recibido: 25 de noviembre 2020

Aceptado: 26 de noviembre 2020

Correspondencia
Oscar Soto García
oskr.888@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Soto-García O, Sánchez-Avilés TA, Cruz-Mendoza C, Prestegui-Muñoz DE, Lozada-Pérez CA, López-Islas I, Soto-García G, Madariaga-Cortés B. Correlación entre proteínas totales, albúmina y ácido úrico como biomarcadores de peritonitis asociada con diálisis peritoneal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Med Int Méx 2022; 38 (3): 489-496.

retrospective, retrolective study that included patients with peritonitis associated with peritoneal dialysis, from 2018 to 2020. χ^2 and odds ratio (OR) were used, as well as Pearson's correlation for the variables total proteins, serum albumin, peritoneal albumin and uric acid.

RESULTS: A population of 60 subjects was studied. A decreased total serum protein was observed with a correlation of 0.792, OR 2.5 higher (p = 0.01). A low serum albumin with a correlation of 0.751, OR 1.7 higher (p = 0.025). Low peritoneal albumin has a correlation of 0.751, OR 2 higher (p = 0.021), with uric acid under a correlation of 0.832, OR 4.3 higher (p = 0.019).

CONCLUSIONS: It was possible to identify a statistically significant correlation among the biomarkers total proteins, albumin and uric acid with peritonitis associated with dialysis in patients with chronic kidney disease stage 5 KDIGO in continuous ambulatory peritoneal dialysis.

KEYWORDS: Chronic kidney disease; Peritonitis; Peritoneal dialysis; Uric acid; Albumin; Proteins.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es un padecimiento complejo principalmente resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica, por su prevalencia en México.[1]

Actualmente la peritonitis asociada con diálisis peritoneal es una de las principales complicaciones de la enfermedad renal crónica. La morbilidad y mortalidad son alarmantes y es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Por su prevalencia al alza representa un problema de salud pública en todo el mundo.[2]

México forma parte de los países con mayor utilización de diálisis peritoneal como terapia de reemplazo renal en el mundo. A pesar de que actualmente no existen estadísticas actualizadas en nuestro país, se reporta que la distribución del tratamiento sustitutivo de la función renal hasta el momento es de: 18% en diálisis peritoneal automatizada, 56% en diálisis peritoneal continua ambulatoria y 26% en hemodiálisis.[3]

La peritonitis infecciosa es la inflamación de la membrana peritoneal causada por una infección de la cavidad peritoneal, generalmente por bacterias. Los pacientes tratados con diálisis peritoneal están expuestos a una posible infección de la cavidad peritoneal debido a la comunicación no natural de la misma con el exterior a través del catéter peritoneal y por la introducción reiterativa de las soluciones de diálisis. La morbilidad de la peritonitis puede ser grave y, de hecho, estos pacientes están expuestos a mayor riesgo de muerte, sobre todo los que tienen episodios frecuentes y peritonitis severas de evolución tórpida y muy en especial en las llamadas catástrofes abdominales.[4]

Las guías internacionales de diálisis peritoneal destacan que el examen citológico de líquido peritoneal para diagnosticar peritonitis debe hacerse con al menos dos horas de reposo de la cavidad y que es positivo cuando hay un recuen-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4991

to de más de 100 células/mL, con predominio de, al menos, 50% de polimorfonucleares.[5]

Entre los avances, algunos estudios han identificado que la hipoalbuminemia al comienzo de la terapia de diálisis peritoneal es un predictor independiente de peritonitis asociada con diálisis.[6]

En un estudio publicado por Churchill y colaboradores, se reportó que el riesgo relativo (RR) de muerte se elevaba con factores actualmente bien identificados, como el aumento de la edad, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, la hipoalbuminemia y empeoramiento del estado nutricional, estos dos últimos son puntos de importancia para este estudio.

La hospitalización aumentó con la disminución de la concentración de albúmina sérica y empeoró la nutrición según una evaluación global.[7]

El ácido úrico es el producto del metabolismo de las purinas o nucleótidos a través de la vía de la xantina oxidasa o la xantina deshidrogenasa y la mayor parte del ácido úrico se excreta por filtración glomerular.[8] La hiperuricemia coexiste estrechamente con la enfermedad renal crónica debido a la alteración de la tasa de filtración glomerular y la vía principal de excreción de ácido úrico es el tubo gastrointestinal en el entorno de la enfermedad renal crónica. También se ha informado que algo de ácido úrico se excreta por la interacción con peroxinitrito.[9]

Se ha informado una relación en forma de J entre el ácido úrico y la mortalidad por todas las causas en pacientes en diálisis peritoneal.[10]

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo, previamente autorizado por el comité de ética con número de registro de 207-010-22-18, en el que se recolectaron pacientes con peritonitis asociada con diálisis peritoneal en terapia de reemplazo en la modalidad diálisis peritoneal continua ambulatoria, pertenecientes al Hospital General de Ticomán, Hospital General Xoco y Hospital General Tláhuac de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México en el periodo comprendido de 2018 a 2020. A todos los participantes se les realizó ultrasonido renal y estudios paraclínicos para confirmar el diagnóstico de enfermedad renal crónica. Se tomaron signos vitales y medidas antropométricas, con el fin de determinar los parámetros demográficos iniciales. Se realizaron estudios de laboratorio séricos que incluyeron biometría hemática, química sanguínea (urea, BUN, creatinina, ácido úrico), pruebas de función hepática (proteínas totales, albúmina). Respecto a los estudios de líquido peritoneal, la muestra se tomó después de dos recambios de dializado de entrada por salida, y posterior estancia durante dos horas con solución dializante al 1.5%. Con posterior toma de muestra de líquido con dos jeringas de 20 mL, con técnica estéril. Se realizó estudio citológico con diferencial en polimorfonucleares y mononucleares y citoquímico (glucosa, proteínas totales y albúmina).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5 KDIGO, en terapia de reemplazo renal en la modalidad diálisis peritoneal continua ambulatoria, pacientes que tenían su primer episodio de peritonitis asociada con diálisis peritoneal. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes con insuficiencia hepática crónica y peritonitis bacteriana espontánea, pacientes con peritonitis secundaria, terciaria u hospitalizados con peritonitis asociada con diálisis que cursaban con un proceso infeccioso concomitante y con antecedente de administración de antibióticos en los últimos 90 días. El criterio de eliminación fue tener datos insuficientes.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio.

Para evaluar la diferencia de las dos medianas se usó la correlación de Pearson para las variables proteínas totales, albúmina sérica y ácido úrico. Posteriormente se analizaron por medio de χ^2 los valores de los biomarcadores séricos y de líquido peritoneal, comparando a los pacientes con enfermedad renal crónica y peritonitis con los sujetos con enfermedad renal crónica y sin peritonitis.

Para establecer la razón de momios de las diferentes variables, se realizaron tablas 2 x 2 y determinación del intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 22. Se consideró estadísticamente significativo un valor p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 sujetos con el antecedente de enfermedad renal crónica estadio 5 de KDIGO en tratamiento sustitutivo de la función renal en la modalidad diálisis peritoneal continua ambulatoria. De éstos, 30 sujetos tenían el diagnóstico de peritonitis asociada con diálisis peritoneal de primera vez (grupo de casos) y 30 sujetos tenían el mismo diagnóstico de base sin antecedente de peritonitis y durante la hospitalización (grupo control). Cada grupo incluyó 16 hombres y 14 mujeres. La edad promedio en el grupo de los pacientes con peritonitis asociada con diálisis fue de 46.7 ± 7.6 años y en el grupo control de 47.6 ± 9.04. Los datos recabados en el estudio se muestran en el **Cuadro 1**.

En una primera intención se identificó que las variables a calcular cursaban con las características de ser cuantitativas continuas, motivo por el que decidió determinarse la distribución de normalidad a través de la fórmula de Shapiro Wilk, encontrándose distribución no normal, por lo que se utilizaron la mediana y el rango intercuartil como medida de tendencia central y dispersión.

Posteriormente se decidió realizar tablas de contingencia para dicotomizar las variables de los biomarcadores que durante el procesamiento de datos mostraron aparentes diferencias entre el grupo de casos y controles.

Se ingresaron los datos de cada variable en una tabla de contingencia para determinar los intercuartiles 25-75 y así establecer un rango bajo y alto. Se realizó una correlación de Pearson en cada variable. El primer análisis se hizo con la variable de proteínas totales séricas. Se identificaron 15 pacientes con nivel bajo y 45 pacientes con nivel alto, con un valor de correlación de 0.792. Se observó que los pacientes con peritonitis tienen un riesgo (RM) 2.5 veces mayor de padecer la enfermedad cuando la proteína sérica total es baja en relación con los controles, con valor p = 0.01 IC (0.77-5.15). Respecto a la variable de albúmina sérica, hubo 15 pacientes con albúmina baja y 46 pacientes con albúmina alta. Existió correlación de 0.751, con riesgo (RM) 1.7 veces mayor de padecer peritonitis, con valor p = 0.025 IC (0.61-3.69). Respecto al ácido úrico sérico, se identificó que 16 pacientes cursaban con ácido úrico bajo y 44 pacientes con ácido úrico alto. Se determinó que los pacientes que tenían ácido úrico disminuido tenían correlación de 0.832. Con riesgo (RM) 4.3 veces mayor de padecer peritonitis asociada con diálisis que los pacientes que no lo tenían, con valor p = 0.019 IC (1.090-8.254). En cuanto a la variable de albúmina peritoneal, se reportaron 44 pacientes con albúmina baja y 16 pacientes con albúmina

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4991

Cuadro 1. Características demográficas de la población de estudio (n = 60)

Característica	Casos con peritonitis (n = 30)	Controles sin peritonitis (n = 30)	p < 0.05
Edad (años)	46.7 ± 7.76	47.6 ± 9.04	0.88
Hombres	16 (53.3)	16 (53.3)	0.88
Mujeres	14 (46.7)	14 (46.7)	0.88
Presión arterial sistólica	130 ± 15.5	130.3 ± 10.3	0.33
Presión arterial diastólica	85.6 ± 11.04	87.6 ± 7.27	0.91
Antropometría			
Peso	69 ± 10.3	69.8 ± 12.7	0.81
Talla			0.26
Índice de masa corporal (IMC)†	26.05 (23.9-28.5)	26.3 (24.7-28.6)	0.39
Pruebas sanguíneas			
Creatinina (mg/dL)	7.56 ± 1.28	7.65 ± 0.65	0.87
BUN (mg/dL)	91.3 ± 9.76	87.7 ± 6.20	0.01
Urea (mg/dL)	183.8 ± 20.6	175.7 ± 12.4	0.01
Proteína C reactiva (mg/L)	10.5 ± 2.42	3 ± 1.33	0.005
Ácido úrico (mg/dL)	7.30 ± 1.35	7.50 ± 0.70	0.001
Pruebas peritoneales			
Citológico (células por campo)‡	188.3 (100-300)	38.6 (30-52.5)	0.001
Polimorfonucleares‡	118.3 (60-152.5)	14.5 (10-30)	0.002
Mononucleares‡	70 (37.5-100)	24.1 (10-40)	0.16
Deshidrogenasa láctica peritoneal (UI/L)‡	43.5 (36-52.2)	13.5 (9.7-17.2)	0.01
Fosfatasa alcalina (UI/L)‡	14 (12-18)	4 (2-6)	0.01
Albúmina (UI/L)‡	2 (1-2)	2 ()	1

Se muestran las variables con distribución normal con media y desviación estándar correspondiente, (‡) las variables con distribución no normal se describen en medianas y percentiles (25/75), así como el número de sujetos que hay en los casos y controles. La significación estadística descrita con valor p < 0.05 se obtuvo posterior al análisis estadístico.

Tabla de correlación de Pearson

Correlación de Pearson para	Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Proteína total sérica	0.792	0.124	1.494	p: 0.010[c]
Albúmina sérica	0.715	0.127	0.885	p: 0.025[c]
Ácido úrico	0.832	0.118	2.408	p:0.019[c]
Albúmina peritoneal	0.751	0.126	1.161	p:0.021[c]

[a] Asumiendo la hipótesis alternativa.
[b] Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.
[c] Basada en la aproximación normal.

alta. Los pacientes con albúmina peritoneal baja tenían una correlación de 0.751, con riesgo (RM) 2 veces mayor de padecer peritonitis en comparación con los que tenían un valor normal o alto, con valor p = 0.021, IC (0.88-1.63).

DISCUSIÓN Y PERSPECTIVAS

Las causas de mortalidad secundarias a peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal representan una proporción variable del 5.9 al 33%. Sin embargo, a pesar de la disminución de la prevalencia de peritonitis, sigue siendo una complicación asociada frecuentemente con la administración inadecuada de antibióticos, pérdida de la funcionalidad de la membrana peritoneal como mecanismo terapéutico, el descenso drástico de la esperanza de vida y, sin ser menos importante, de la calidad de vida que se ofrece a nuestros pacientes.

La peritonitis infecciosa es la inflamación de la membrana peritoneal causada por una infección de la cavidad peritoneal, generalmente por bacterias. Los pacientes tratados con diálisis peritoneal están expuestos a una posible infección de la cavidad peritoneal debido a la comunicación no natural de la misma con el exterior a través del catéter peritoneal y por la introducción reiterativa de las soluciones de diálisis.

Este estudio surgió bajo el planteamiento de una hipótesis de que existen otros biomarcadores indirectos de inflamación que están asociados con la peritonitis secundaria a diálisis peritoneal, y que se han descrito en otros trastornos infecciosos, encontrando correlación que permite su utilidad como predictores de diagnóstico y pronóstico. La identificación inicial de una correlación de estos biomarcadores con la peritonitis permite conocer en primera instancia su comportamiento. Entre los múltiples biomarcadores indirectos usados en la actualidad, los que se han estudiado más son las proteínas totales séricas, la albúmina, el ácido úrico, la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina. Sin embargo, hasta el momento no existen descripciones en la bibliografía de su comportamiento en el citoquímico del líquido de diálisis. A partir de la bibliografía actual, muchos factores se han correlacionado con la aparición de peritonitis. Por ejemplo, la vejez, el sexo masculino, el menor nivel educativo y la hipoalbuminemia al inicio de la EP fueron los predictores independientes del primer episodio de peritonitis.[11]

Los valores bajos de proteínas totales y albúmina sérica se han asociado con mayor morbilidad y mortalidad. Entre los avances, algunos estudios han identificado que la hipoalbuminemia al comienzo de la terapia de diálisis peritoneal es un predictor independiente de peritonitis asociada con diálisis;[6] sin embargo, no existe un análisis que describa el comportamiento de las proteínas séricas, la albúmina sérica y estos mismos marcadores a nivel peritoneal. En este estudio se tomaron muestras de sangre y de citoquímico de diálisis de pacientes con peritonitis y se compararon con los controles, encontrando que los valores de los primeros están disminuidos en muestras séricas y en el citoquímico peritoneal, con una correlación estadísticamente significativa con mayor riesgo de padecer peritonitis asociada con diálisis. La hipoalbuminemia al inicio de la terapia de diálisis peritoneal es un predictor independiente de peritonitis posterior.[6] Se concluye que el comportamiento es igual a nivel sérico y del líquido de diálisis. Respecto al ácido úrico se ha definido como un ácido débil producto del metabolismo de las purinas, es un poderoso antioxidante y es un eliminador de oxígeno y radicales libres,[12] si bien la mayoría de los pacientes con hiperuricemia y enfermedad renal crónica permanecen asintomáticos, con un pequeño porcentaje con gota. En este estudio se concluyó que los pacientes con concentraciones bajas de ácido úrico tienen una correlación 4 veces mayor de padecer peritonitis. Actualmente

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4991

los estudios clínicos y experimentales más recientes avalan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para frenar la progresión de la enfermedad renal. No es una recomendación con nivel de evidencia alto y con lo reportado en este estudio podríamos sospechar que el beneficio podría ser dudoso.[13-18]

La peritonitis severa o prolongada conduce a alteraciones estructurales y funcionales de la membrana peritoneal, que a la larga limitan el recurso terapéutico.[19] La hemodiálisis es la única opción para el manejo de estos pacientes, terapia que actualmente está limitada en nuestro país y el mundo por sus altos costos y la necesidad de equipo especializado. De aquí la importancia de identificar biomarcadores que permitan reconocer de forma temprana a los pacientes con riesgo. Se han tomado varias medidas para mejorar este panorama, como programas más eficientes para la prevención de la obesidad, diabetes e hipertensión. La identificación de estos biomarcadores supondría la base de estudios futuros para mejorar las opciones diagnósticas.[20-32]

REFERENCIAS

1. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Dial Traspl 2010; 31 (1): 7-11. DOI: 10.1016/S1886-2845(10)70004-7.
2. Levey A, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137-147. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
3. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Peritonitis Infecciosa en Diálisis Peritoneal Crónica en Adultos, México: Secretaría de Salud; 2009.
4. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2012; 23 (8): 1398-1405. doi: 10.1681/ASN.2011121135.
5. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. KDIGO 2012; 3: 1-150.
6. Wang Q, Bernardini J, Piraino B, Fried L. Albumin at the start of peritoneal dialysis predicts the development of peritonitis. Am J Kidney Dis 2003; 41 (3): 664-669. doi: 10.1053/ajkd.2003.50128.
7. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 198-207. doi: 10.1681/ASN.V72198.
8. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? Free Radic Biol Med 2002; 33: 774-97. 10.1016/S0891-5849(02)00956-5.
9. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105: 2619-24. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
10. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis 2006; 48: 761-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.019.
11. Fan X, Huang R, Wang J, Ye H, et al. Risk factors for the first episode of peritonitis in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. PLoS One 2014; 9: e107485. 10.1371/journal.pone.0107485.
12. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6858-62. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858.
13. Azechi T, Kanehira D, Kobayashi T, Sudo R, Nishimura A, Sato F, et al. Trichostatin A, an HDAC class I/II inhibitor, promotes Pi-induced vascular calcification via up-regulation of the expression of alkaline phosphatase. J Atheroscler Thromb 2013; 20: 538-547. https://doi.org/10.5551/JAT.15826.
14. Horowitz MC, Bothwell AL, Hesslein DG, Pflugh DL, Schatz DG. B cells and osteoblast and osteoclast development. Immunol Rev 2005; 208: 141-153. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00328.x.
15. Chuang SH, Wong HC, Vathsala A, Lee E, How PP. Prevalence of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in incident peritoneal dialysis patients and its association with short-term outcomes. Singapore Med J 2016; 57 (11): 603-609. doi: 10.11622/smedj.2015195.
16. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999; 34: 1065-1074. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70012-0.
17. Suzuki K1, Ishizaki M, Shishido Y. LDH isoenzyme of the dialysate in noninfected PD patients. Adv Perit Dial 1997; 13: 174-8.
18. Vanderlinde RE. Measurement of total lactate dehydrogenase activity. Ann Clin Lab Sci 1985; 15 (1): 13-31.
19. Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1985; VI (6): 420-424. DOI: 10.1016/s0272-6386(85)80105-0.

20. Suzuki K, Ishizaki M, Hotta O, Horigome I, Sudo K, Kurosawa K, Taguma Y. Usefulness of dialysate fibrin degradation products and Lactic dehydrogenase isoenzyme patterns in assessing the clinical course of peritonitis. Perit Dial Int 1994; 14: 231-235.
21. Excell L, Livingston B, McDonald SP. ANZDATA Registry Report 2010, Adelaide, South Australia, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2010.
22. Fang W, Qian J, Lin A, Rowaie F, Ni Z, Yao Q, Bargman JM, Oreopoulos DG: Comparison of peritoneal dialysis practice patterns and outcomes between a Canadian and a Chinese centre. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 4021-4028. doi: 10.1093/ndt/gfn372.
23. Hiramatsu M; Japanese Society for Elderly Patients on Peritoneal Dialysis. How to improve survival in geriatric peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2007; 27 [Suppl 2]: S185-S189.
24. Fernández-Perpén A, Pérez-Lozano ML, Bajo MA, Albar-Vizcaino P, et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (Bicavera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. Perit Dial Int 2012; 32 (3): 292-3. doi: 10.3747/pdi.2010.00315.
25. Lai KN, Lam MF, Leung JCK, Chan Y, et al. A study of clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products. Perit Dial Int 2012; 32 (3): 280-291. doi: 10.3747/pdi.2010.00176.
26. Montenegro J. Peritonitis bacteriana. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC, editores. Tratado de Diálisis Peritoneal. Barcelona: Elsevier, 2009; Capítulo XVI: 283-320.
27. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham study. Stroke 2001; 32: 2575-2579. doi: 10.1161/hs1101.098151.
28. Tuomainen AM, Hyvärinen K, Ehlers PI, Mervaala E, Leinonen M, Saikku P, Kovanen PT, Jauhiainen M, Pussinen PJ. The effect of proatherogenic microbes on macrophage cholesterol homeostasis in apoEdeficient mice. Microb Pathog 2011; 51: 217-224. doi: 10.1016/j.micpath.2011.03.003.
29. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002; 91: 281-291. doi: 10.1161/01.res.0000029784.15893.10.
30. Miles R, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, et al. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2009; 76: 622-8. doi: 10.1038/ki.2009.202.
31. Portolés J, Janeiro D, Lou-Arnal, López-Sánchez P, Ortega M, et al: First episodes of peritoneal infection: description and prognostic factors. Nefrologia 2013; 33 (3): 316-24. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11733
32. Kam-Tao Li P, Chun-Szeto C, Piraino B, De Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Yong-Lim K, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2016; 36: 481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078.

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.v38i3.4991

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 (3): 497-506.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5114

Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano

Association between the Charlson comorbidity index and extended length of stay in a Peruvian reference hospital.

Bryam J Vásquez-Zavala,[1] María JG Fernández-Sandoval,[2] Alonso Soto[3]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y la estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, de cohorte, longitudinal, efectuado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú, de diciembre de 2019 a febrero de 2020. El análisis bivariado se realizó con la prueba χ^2, la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de sumas de rangos de Wilcoxon para variables numéricas. El análisis multivariado se realizó utilizando un modelo de regresión de Poisson con variancia robusta.

RESULTADOS: Se obtuvieron 222 casos, de los que un 29.7% tuvo una estancia hospitalaria prolongada. El puntaje mediano del índice de comorbilidad de Charlson (ICC) fue de 2 puntos. En el análisis bivariado se encontró asociación entre la estancia hospitalaria prolongada y la hospitalización previa (p = 0.046), administración previa de antibióticos (p = 0.029), seguro de salud (p = 0.010), frecuencia respiratoria (p = 0.016) y úlceras por presión (p = 0.045). En el análisis multivariado no se encontró asociación significativa entre el índice de comorbilidad de Charlson y la estancia hospitalaria prolongada, tanto en el modelo crudo como en el modelo ajustado.

CONCLUSIONES: El índice de comorbilidad de Charlson no se asoció con una estancia hospitalaria prolongada.

PALABRAS CLAVE: Comorbilidad; estancia hospitalaria; Perú.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the association between the Charlson comorbidity index and extended length of stay in a Peruvian reference hospital.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cohort, longitudinal study was performed in the Medicine Service of National Hospital Hipólito Unanue, Lima, Peru, from December 2019 to February 2020. A bivariate analysis was performed with the χ^2 test, Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon's rank sum test for numerical variables. Multivariate analysis was performed using a Poisson regression model with robust variance.

RESULTS: A sample of 222 cases was taken, of which 29.7% presented an extended length of hospital stay. The median score of the Charlson Comorbidity Index (CCI) was 2 points. In the bivariate analysis, an association was found between extended length of hospital stay and previous hospitalization (p = 0.046), previous administration of antibiotics (p = 0.029), health insurance (p = 0.010), respiratory rate (p = 0.016) and pressure ulcers (p = 0.045). In the multivariate analysis, no significant association was found between the Charlson comorbidity index and extended length of hospital stay, both in the crude model and in the adjusted model.

[1] Médico cirujano.
[2] Estudiante de Medicina Humana.
[3] Médico cirujano. MSc, PhD. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú.
Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

Recibido: 19 de diciembre 2020

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia
Bryam Joe Vásquez Zavala
bryamvasquezzavala@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Vásquez-Zavala BJ, Fernández-Sandoval MJG, Soto A. Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en un hospital de referencia peruano. Med Int Méx 2022; 38 (3): 497-506.

CONCLUSIONS: The Charlson comorbidity index was not associated with an extended length of hospital stay.

KEYWORDS: Comorbidity; Hospital stay; Peru.

ANTECEDENTES

En la actualidad, uno de los principales problemas de salud ha sido la existencia de múltiples comorbilidades en un mayor número de pacientes, por lo que pasando determinada edad (60 años aproximadamente) es muy probable que una persona padezca más de una enfermedad.[1,2] La existencia de comorbilidades influye en varios aspectos, como la aparición de la enfermedad principal, la progresión de la misma y también en la respuesta al tratamiento.[3,4]

Existen diversas escalas e índices que se encargan de medir las comorbilidades que puede padecer una persona y, con base en esa medición, establecer probabilidades de su pronóstico, mortalidad, respuesta al tratamiento y estancia hospitalaria.[2] Uno de esos indicadores es el índice de comorbilidad de Charlson, que consta de 19 condiciones médicas, cuya finalidad es determinar el riesgo de mortalidad que tiene una persona en un corto plazo.[2,5,6,7]

Asimismo, otra problemática actual es el aumento del uso de los servicios hospitalarios, en algunos casos superan la capacidad de los diversos hospitales, tanto que en ocasiones éstos se ven colapsados,[8,9] por lo que es necesario buscar medidas para agilizar la atención de los pacientes, sin dejar de lado la calidad de la atención.

En los pabellones de hospitalización, uno de los principales problemas es la poca disponibilidad de camas para el internamiento de un paciente.[8,9] Esto debido a diversas causas, las principales son: poca cantidad de camas en un hospital o la estancia hospitalaria prolongada.[9,10] La poca cantidad de camas se debe a problemas de gestión. Sin embargo, en el caso de la estancia hospitalaria prolongada surgen muchas posibles razones que la condicionen, por ejemplo: dificultad para un diagnóstico oportuno, tratamiento conservador, demora al realizar algún tipo de procedimiento, existencia de otras complicaciones que no derivan del problema inicial, entre otras.[2,8,9]

La estancia hospitalaria prolongada se define como una hospitalización con duración mayor a 8 días,[11] ésta condiciona diversos problemas económicos y de salud. Económicos porque genera mayor costo de hospitalización, de realización de estudios y procedimientos y de medicamentos administrados. De salud porque sobrevienen mayores infecciones intrahospitalarias, mayor probabilidad de algún efecto adverso o de alguna complicación, que incluso puede llevar a la muerte del paciente.[2,9,12-15]

Se han realizado diversos estudios que miden los factores asociados con la estancia hospitalaria prolongada; sin embargo, pocos trabajos muestran qué herramientas son útiles para poder

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5114

predecirla.[10,12] Diversos autores han utilizado escalas o índices a fin de predecir la estancia hospitalaria prolongada, entre éstas se encuentra el índice de comorbilidad de Charlson.[16-22] Este índice se utiliza como predictor de mortalidad,[4,7] cuenta con 19 ítems que son: infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, hemiplejia, hepatopatía crónica leve, hepatopatía crónica moderada-severa, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, diabetes sin complicaciones, diabetes con complicaciones, enfermedad renal crónica moderada-severa, tumor o neoplasia sólida primaria, tumor o neoplasia con metástasis, leucemia, linfoma y SIDA,[2,4,7] cada una de estas enfermedades tiene un puntaje, el cual mientras más alto sea, mayor probabilidad tiene el paciente de fallecer.[4,7] Un índice de comorbilidad de Charlson mayor a 3 puntos se considera elevado y el paciente tiene un 50% de probabilidades de fallecer en un periodo de uno a diez años.[4,7] Además de su uso como predictor de mortalidad, también se ha utilizado en otros contextos, como para valorar la calidad de vida, costos de hospitalización, complicaciones posoperatorias e incluso probabilidad de rehospitalización.[17,18,20-23]

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de cohorte, longitudinal y prospectivo. La población estudiada fueron los pacientes que ingresaron al Pabellón de Medicina del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú, de diciembre de 2019 a febrero de 2020. Para una proporción del 10% en pacientes con estancia hospitalaria prolongada e índice de Charlson mayor de 3 y una proporción de 25% en pacientes con estancia hospitalaria prolongada con índice de Charlson menor de 3, se calcula un tamaño muestral de 222 pacientes con nivel de confianza del 95% y poder de asociación de 0.8. El muestreo se realizó por conveniencia, se reclutaron pacientes de manera sucesiva hasta completar el tamaño muestral.

Para el procesamiento de la información, primero se llenaron fichas de recolección de datos, cuya información se extrajo de las historias clínicas. Posteriormente se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 para la elaboración de la base de datos. Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete estadístico STATA v15.1. Las variables cualitativas se describen en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se describen en mediana y rangos intercuartiles (por tener una distribución no normal), según los resultados obtenidos con la prueba estadística de Shapiro Wilk. Para el análisis bivariado, las variables categóricas se evaluaron utilizando la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher, y las variables numéricas se evaluaron con la prueba de sumas de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney). Para el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Poisson con variancias robustas para la obtención del riesgo relativo ajustado y sus respectivos intervalos de confianza. Se consideró significativo un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 222 casos. El 45% (n = 100) eran varones. La mediana de edad fue de 61 años, con rango intercuartil (RIC) de 46 a 74 años. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 5 días, con RIC de 3 a 10 días. Un 29.7% (n = 66) tuvo estancia hospitalaria prolongada (**Cuadro 1**). El valor mediano del puntaje del índice de comorbilidad de Charlson fue de 2 puntos con RIC de 0 a 3 puntos. El 22.97% tuvo un índice de Charlson elevado. **Cuadro 2**

Entre las variables sociodemográficas la edad y el sexo no se asociaron significativamente con estancia hospitalaria prolongada. Las variables que se asociaron significativamente fueron hospitalización previa, tratamiento antibiótico

Cuadro 1. Análisis bivariado de variables sociodemográficas, examen físico y valores de laboratorio en pacientes con y sin estancia hospitalaria prolongada

Variables sociodemográficas	Estancia hospitalaria prolongada N = 66 (%)	Estancia hospitalaria no prolongada N = 156 (%)	Total N = 222 (%)	Valor de p
Sexo				0.936
Masculino	30 (30)	70 (70)	100 (100)	
Femenino	36 (29.5)	86 (70.4)	122 (100)	
Edad	61 (45-76)	61 (46-74)	61 (46-74)	0.949
Ingreso				0.427
Emergencia	63 (29.3)	152 (70.7)	215 (100)	
Consultorio externo	3 (42.8)	4 (57.1)	7 (100)	
Seguro de salud				0.010
SIS	63 (32.9)	128 (67)	191 (100)	
Particular	3 (9.6)	28 (90.3)	31 (100)	
Estancia hospitalaria (en días)			5 (2-10)	
Examen físico				
Frecuencia cardiaca	82 (78-90)	80 (74.5-90)	81 (76-90)	0.176
Frecuencia respiratoria	20 (18-21)	19 (17-20)	19 (18-20)	0.016
Presión arterial sistólica	110 (100-130)	120 (100-130)	110 (100-130)	0.366
Presión arterial diastólica	70 (60-80)	70 (60-80)	70 (60-80)	0.255
Temperatura	37 (36.8-37)	37 (36.8-37)	37 (36.8-37)	0.260
Glasgow	15 (14-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	0.097
Úlceras por presión				0.045
Sí	7 (58.3)	5 (41.6)	12 (100)	
No	59 (28.1)	151 (71.9)	210 (100)	
Requerimiento de oxígeno				0.154
Sí	8 (44.4)	10 (55.5)	18 (100)	
No	58 (28.4)	146 (71.5)	204 (100)	
Valores de laboratorio				
Leucocitos	9750 (7300-129,00)	9800 (7000-13,700)	9800 (7200-13,400)	0.997
Linfocitos	1000 (700-1800)	1300 (800-1700)	1300 (800-1800)	0.324
Hemoglobina	11.4 (9.1-12.9)	12 (9.9-12.9)	11.9 (9.25-12.9)	0.470
Glucosa*	107.4 (95.95-145.85)	116.4 (99.2-159.6)	112.3 (98.5-158.6)	0.427
Creatinina^	0.72 (0.53-1.63)	0.85 (0.65-1.805)	0.8 (0.59-1.76)	0.069
TGO+	25.3 (17.4-76)	33.3 (20.1-88.1)	30.55 (18.1-83.3)	0.113
TGP+	21.1 (11.9-49.5)	26.6 (16.1-56.4)	25.7 (15.4-54.6)	0.165
Bilirrubina+	0.64 (0.4-2.3)	0.8 (0.455-1.36)	0.8 (0.41-1.42)	0.783

* Se consideraron 182 valores.
^ Se consideraron 199 valores.
+ Se consideraron 146 valores.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5114

previo y seguro de salud con valor de p de 0.046, 0.029 y 0.010, respectivamente (**Cuadro 1**). En cuanto al examen físico, las variables que se asociaron significativamente con estancia hospitalaria prolongada fueron frecuencia respiratoria y úlceras por presión con valor p de 0.016 y 0.045, respectivamente (**Cuadro 1**). En los valores de laboratorio no se encontró alguna variable que se asociara significativamente con estancia hospitalaria prolongada. **Cuadro 1**

En cuanto a los diagnósticos de ingreso, ninguno mostró asociación significativa con la estancia hospitalaria prolongada. **Cuadro 3**

Respecto al índice de comorbilidad de Charlson, éste no se asoció significativamente con la estancia hospitalaria prolongada, tampoco se encontró una asociación significativa con un índice de comorbilidad de Charlson elevado. Sin embargo, 3 ítems del índice de comorbilidad de Charlson sí mostraron asociación significativa, éstos fueron: enfermedad cerebrovascular, diabetes con lesión de órganos y enfermedad respiratoria crónica con un valor de p de 0.049, 0.034 y 0.018, respectivamente. **Cuadro 2**

En el análisis multivariado no se encontró asociación significativa entre el índice de comorbilidad de Charlson y la estancia hospitalaria prolongada. La hospitalización y tratamiento antibiótico previos mostraron una asociación significativa con estancia hospitalaria prolongada en el análisis crudo, pero en el análisis ajustado inicial no mostraron asociación significativa. Contar con seguro integral de salud se asoció con mayor frecuencia de estancia hospitalaria prolongada en comparación con pacientes que no tenían dicho seguro, con un valor de p de 0.35. La frecuencia respiratoria y la existencia de úlceras por presión también se asociaron significativamente con la estancia hospitalaria prolongada, con un valor de p de 0.002 y 0.013, respectivamente. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

La estancia hospitalaria prolongada es un problema de salud relevante por los altos costos que genera y por las complicaciones que padecen los pacientes.[9,10] Es de suma importancia tomar acciones para prevenir este problema y buscar la formar de predecirlo. Debido a que la comorbilidad de un paciente puede influir en su estancia hospitalaria,[3] el uso de escalas o índices que miden comorbilidades se han utilizado como predictores de la estancia hospitalaria prolongada.[16,17,18,21,22] Nuestro estudio no encontró asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y la estancia hospitalaria prolongada. Este resultado coincide parcialmente con lo encontrado por Lakomkin y su grupo, en el que no encontraron una asociación significativa entre el índice de comorbilidad de Charlson y la estancia hospitalaria en su análisis crudo pero sí en el ajustado.[22] Sin embargo, existen diversas publicaciones que encuentran asociación entre este índice y la estancia prolongada.[16,17,18,21]

Es probable que no se haya encontrado una asociación significativa ya que en los diversos estudios el índice de comorbilidad de Charlson se utilizó en pacientes posoperados.[18,21,22] En este trabajo no se tomaron en cuenta pacientes posoperados y se incluyeron pacientes con diversas enfermedades que se internaron en un servicio de medicina interna general. Otro factor a tomar en cuenta es la edad ya que en la mayor parte de los estudios la edad promedio es mayor a 69 años,[16,17,18,21] en comparación con nuestro estudio, cuya mediana fue de 61 años. Otra posible explicación es el valor del índice de Charlson en el estudio, ya que en el nuestro la mayoría de los pacientes tuvieron un índice de comorbilidad de Charlson de 0 puntos, aunque la mediana fue de 2 puntos, en comparación con los demás estudios donde los puntajes mayores de 3 fueron más frecuentes.[16,17,21,22] Un factor más a considerar es el tiempo de estudio y el tamaño de la muestra,

Cuadro 2. Análisis bivariado de los componentes del índice de comorbilidad de Charlson* y su asociación con estancia hospitalaria prolongada (continúa en la siguiente página)

	Estancia hospitalaria prolongada N = 66 (%)	Estancia hospitalaria no prolongada N = 156 (%)	Total N = 222 (%)	Valor de p
Enfermedad renal crónica moderada/severa				0.507
Sí	13 (34.2)	25 (65.7)	38 (100)	
No	53 (28.8)	131 (71.2)	184 (100)	
Enfermedad cerebrovascular				0.049
Sí	6 (16.2)	31 (83.7)	37 (100)	
No	60 (32.4)	125 (67.5)	185 (100)	
Hemiplejía				0.094
Sí	6 (17.6)	28 (82.3)	34 (100)	
No	60 (31.9)	128 (68)	188 (100)	
Diabetes mellitus				0.116
Sí	6 (18.1)	27 (81.8)	33 (100)	
No	60 (31.7)	129 (68.2)	189 (100)	
Diabetes mellitus con lesión de órganos				0.034
Sí	12 (48)	13 (52)	25 (100)	
No	54 (27.41)	143 (72.5)	197 (100)	
Demencia				0.480
Sí	6 (37.5)	10 (62.5)	16 (100)	
No	60 (29.1)	146 (70.8)	206 (100)	
Hepatopatía crónica moderada/severa				0.783
Sí	4 (25)	12 (75)	16 (100)	
No	62 (30.1)	144 (69.9)	206 (100)	
Cáncer sin metástasis				0.763
Sí	5 (35.7)	9 (64.2)	14 (100)	
No	61 (29.3)	147 (70.6)	208 (100)	
Enfermedad respiratoria crónica				0.018
Sí	7 (63.64)	4 (36.3)	11 (100)	
No	59 (27.9)	152 (72)	211 (100)	
Enfermedad del tejido conectivo				0.736
Sí	4 (36.3)	7 (63.6)	11 (100)	
No	62 (29.3)	149 (70.6)	211 (100)	
Insuficiencia cardiaca				0.677
Sí	1 (14.2)	6 (85.7)	7 (100)	
No	65 (30.2)	150 (69.7)	215 (100)	
Úlcera gastroduodenal				0.677
Sí	1 (14.2)	6 (85.7)	7 (100)	
No	65 (30.2)	150 (69.7)	215 (100)	

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5114

Cuadro 2. Análisis bivariado de los componentes del índice de comorbilidad de Charlson* y su asociación con estancia hospitalaria prolongada (continuación)

	Estancia hospitalaria prolongada N = 66 (%)	Estancia hospitalaria no prolongada N = 156 (%)	Total N = 222 (%)	Valor de p
Cáncer con metástasis				0.200
Sí	4 (57.1)	3 (42.8)	7 (100)	
No	62 (28.8)	153 (71.1)	215 (100)	
Infarto de miocardio				1.000
Sí	2 (33.3)	4 (66.6)	6 (100)	
No	64 (29.6)	152 (70.3)	216 (100)	
Hepatopatía crónica leve				0.635
Sí	2 (40)	3 (60)	5 (100)	
No	64 (29.4)	153 (70.5)	217 (100)	
Leucemia				1.000
Sí	1 (33.3)	2 (66.6)	3 (100)	
No	65 (29.6)	154 (70.3)	219 (100)	
Enfermedad arterial periférica				0.507
Sí	1 (50)	1 (50)	2 (100)	
No	65 (29.5)	155 (70.4)	220 (100)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntaje)	2 (0-4)	2 (0-3)	2 (0-3)	0.498
Índice de comorbilidad de Charlson elevado				0.521
Sí	17 (33.3)	34 (66.6)	51 (100)	
No	49 (28.6)	122 (71.3)	171 (100)	

* En este cuadro no se incluyeron las comorbilidades linfoma ni SIDA, ya que no se registró ningún caso.

Cuadro 3. Análisis bivariado de categorías de diagnóstico en pacientes con y sin estancia hospitalaria prolongada (continúa en la siguiente página)

	Estancia hospitalaria prolongada N = 66 (%)	Estancia hospitalaria no prolongada N = 156 (%)	Total (n = 222)	Valor de p
Enfermedad cerebrovascular				0.115
Sí	5 (17.2)	24 (82.7)	29 (100)	
No	61 (31.6)	132 (68.3)	193 (100)	
Complicaciones de la diabetes mellitus				0.086
Sí	7 (50)	7 (50)	14 (100)	
No	59 (28.3)	149 (71.6)	208 (100)	
Enfermedad renal crónica				0.376
Sí	5 (21.7)	18 (78.2)	23 (100)	
No	61 (30.6)	138 (69.3)	199 (100)	

Cuadro 3. Análisis bivariado de categorías de diagnóstico en pacientes con y sin estancia hospitalaria prolongada (continuación)

	Estancia hospitalaria prolongada N = 66 (%)	Estancia hospitalaria no prolongada N = 156 (%)	Total (n = 222)	Valor de p
Neumonía				0.949
Sí	7 (29.1)	17 (70.8)	24 (100)	
No	59 (29.8)	139 (70.2)	198 (100)	
Cirrosis hepática				1.000
Sí	4 (28.5)	10 (71.4)	14 (100)	
No	62 (29.8)	146 (70.1)	208 (100)	
Infección urinaria				0.323
Sí	4 (19)	17 (80.9)	21 (100)	
No	62 (30.8)	139 (69.1)	201 (100)	
Pancreatitis				0.734
Sí	5 (26.3)	14 (73.6)	19 (100)	
No	61 (30)	142 (69.9)	203 (100)	
Celulitis				1.000
Sí	3 (30)	7 (70)	10 (100)	
No	63 (29.7)	149 (70.2)	212 (100)	
Neoplasias				0.727
Sí	3 (33.3)	6 (66.6)	9 (100)	
No	63 (29.5)	150 (70.4)	213 (100)	
Otros	23 (38.9)	36 (61)	59 (100)	0.419

Cuadro 4. Análisis multivariado. Factores asociados con estancia hospitalaria prolongada

	Análisis crudo			Análisis ajustado inicial			Análisis ajustado final		
	RR	IC95%	Valor de p	RR	IC95%	Valor de p	RR	IC95%	Valor de p
Índice de comorbilidad de Charlson	1.047	0.947-1.159	0.371	1.016	0.916-1.125	0.769	1.020	0.926-1.124	0.690
Hospitalización previa	1.508	1.011-2.250	0.044	1.200	0.748-1.924	0.450			
Tratamiento antibiótico previo	1.723	1.100-2.698	0.017	1.350	0.824-2.212	0.234			
Seguro de salud*	3.408	1.138-10.206	0.028	3.196	1.063-9.607	0.039	3.318	1.090-10.099	0.035
Frecuencia respiratoria	1.070	1.037-1.104	<0.001	1.049	1.013-1.087	0.008	1.055	1.021-1.091	0.002
Úlceras por presión	2.076	1.227-3.514	0.006	1.670	1.026-2.720	0.039	1.799	1.134-2.854	0.013

* Seguro Integral de Salud *vs* particular u otro tipo de seguro.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5114

ya que solamente consideramos un periodo de tres meses y un tamaño muestral de 222 pacientes, en comparación con otros estudios donde el tiempo de estudio fue desde 9 meses[21] hasta 12 años[18,22] y la muestra fue desde 332 pacientes[21] hasta más de 20,000 pacientes.[16,18]

Entre las limitaciones del estudio es posible que la información contenida en la historia clínica no haya sido completa. Otra limitación del estudio es el difícil seguimiento de algunos pacientes, ya que al ser transferidos a otros servicios o a unidades de cuidados críticos o intermedios no se tiene la misma facilidad para acceder a las historias clínicas. Un resultado que llamó mucho la atención al momento de realizar el análisis fue que el seguro de salud se asociaba significativamente con la estancia hospitalaria prolongada en el análisis bivariado (**Cuadro 1**) y en el multivariado (**Cuadro 4**). Podemos observar que 191 pacientes estaban asegurados por el SIS (Seguro Integral de Salud) al momento de su ingreso y 31 pacientes ingresaron de manera particular, se observa que un 33% de los pacientes asegurados con el SIS tuvieron estancia hospitalaria prolongada, en contraste, un 10% de los pacientes que no contaban con el SIS tuvo una estancia hospitalaria prolongada (**Cuadro 1**). Por último, en el análisis multivariado pudo concluirse que los pacientes que tenían SIS tuvieron riesgo relativo de 3 veces de tener una estancia hospitalaria prolongada. Esto puede explicarse por la demora de los trámites de ciertos exámenes que deben realizarse en los pacientes con SIS, en comparación con los pacientes que no lo tienen, ya que estos últimos pueden pagar tales exámenes sin necesidad de realizar los procedimientos administrativos del seguro que pueden asociarse con demoras en la atención, obteniendo así resultados más rápidos y, por tanto, la toma de decisiones se realiza en menor tiempo.

Otro resultado a tomar en cuenta es que tres ítems del índice de comorbilidad de Charlson: enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus con afectación de órgano, tuvieron una asociación significativa con la estancia hospitalaria prolongada, lo que podría tomarse en cuenta para nuevos estudios, ahondando en cada uno de ellos. **Cuadro 2**

CONCLUSIONES

De las escalas de comorbilidad, el índice de comorbilidad de Charlson no se asoció con mayor frecuencia de estancia hospitalaria prolongada en adultos en el pabellón de medicina interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Perú. Debe evaluarse la capacidad de otras herramientas de pronóstico. Las demoras asociadas con el seguro de salud (SIS) y la existencia de úlceras de presión se asociaron con mayor estancia hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Lifshitz GA. Sobre la “comorbilidad”. Acta Médica Grupo Ángeles 2016; 14 (2).
2. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Cabrera AM, Vázquez-Valdez O, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (2): 153-162.
3. Sociedad Española de Cardiología. Comorbilidades en Pacientes con ICC. Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Primera edición, febrero 2014.
4. Fried L, Ferrucci L, Darer J, Williamson J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004; 59 (3): 255-263. doi: 10.1093/gerona/59.3.m255.
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
6. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI). Web en línea: http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/.
7. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Manual de Geriatría para Residentes. Editorial International Marketing & Communication, SA (IM&C). Madrid 2006.
8. Ruiz-Semba, E. Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada en el Servicio de Medicina Interna Hospital

Nacional Arzobispo Loayza 2016. Repositorio Académico de la Universidad San Martín de Porres. Lima 2016.

9. Ceballos-Acevedo T, Velásquez-Restrepo PA, Jaén-Posada JS. Duración de la estancia hospitalaria. Metodologías para su intervención. Rev Gerenc Polít Salud 2014; 13 (27): 274-295. doi: 10.11144/Javeriana.rgyps13-27.dehm.
10. Suasnabar-Dávila J. Factores asociados a prolongación de estancia hospitalaria en pacientes postoperados en el servicio de cirugía de la Clínica Good Hope, en el año 2016. Repositorio Académico de la Universidad Ricardo Palma. Lima 2016.
11. Ministerio de Salud. Indicadores de Gestión y Evaluación Hospitalaria, para Hospitales, Institutos y DIRESA. Área de Investigación y Análisis. Lima–Perú, 2013.
12. Fernandez-Gonzales W. Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada en pacientes mayores de 60 años con neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Militar Central del 2007 al 2016. Repositorio Académico de la Universidad Ricardo Palma. Lima 2018.
13. Rojano i Luque X, Sánchez-Ferrin P, Salvà A. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. Med Clin (Barc) 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.015.
14. Díaz Vasquez, C. Costos hospitalarios complicaciones intrahospitalarias en personas adultas mayores de 65 años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud año 2006. Neumann Business Review. Lima–Perú, 2016.
15. Pirson M, Dehanne F, Van den Bulcke J, Leclercq P, et al. Evaluation of cost and length of stay, linked to complications associated with major surgical procedures. Acta Clin Belg 2018; 73 (1): 40-49. doi: 10.1080/17843286.2017.1338850.
16. Ji-Hye L, Song-Hee C. Analysis of variation in length of stay (LOS) after ischemic and hemorrhagic stroke using the Charlson Comorbidity Index (CCI). J Phys Ther Sci 2015; 27 (3). doi: 10.1589/jpts.27.799.
17. Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin K, Si S, et al. Effect of comorbidity assessed by the Charlson Comorbidity Index on the length of stay, costs and mortality among older adults hospitalised for acute stroke. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 2532. doi: 10.3390/ijerph15112532.
18. Kim CY, Sivasundaram L, LaBelle MW, Trivedi NN, et al. Predicting adverse events, length of stay, and discharge disposition following shoulder arthroplasty: a comparison of the Elixhauser Comorbidity Measure and Charlson Comorbidity Index. J Shoulder Elbow Surg 2018; 27 (10): 1748-1755. 2018 Oct;27(10):1748-1755. doi: 10.1016/j.jse.2018.03.001.
19. Hernández-Cerón I, Martínez-Ruiz M, Sánchez-López AB, Reolid-Martínez R, et al. Análisis de la comorbilidad y calidad de vida de pacientes mayores polimedicados. Rev Clín Med Fam 2016; 9 (2): 91-99.
20. Schmolders J, Friedrich MJ, Michel R, Strauss AC, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients undergoing revision total hip arthroplasty. Int Orthop 2015; 39 (9): 1771-7. doi: 10.1007/s00264-015-2810-y.
21. Bahrmann A, Benner L, Christ M, Bertsch T, et al. The Charlson Comorbidity and Barthel Index predict length of hospital stay, mortality, cardiovascular mortality and rehospitalization in unselected older patients admitted to the emergency department. Aging Clin Exp Res 2019; 31 (9): 1233-1242. doi: 10.1007/s40520-018-1067-x.
22. Lakomkin N, Kothari P, Dodd AC, VanHouten JP, et al. Higher Charlson Comorbidity Index scores are associated with increased hospital length of stay after lower extremity orthopaedic trauma. J Orthop Trauma 2017; 31 (1): 21-26. doi: 10.1097/BOT.0000000000000701.
23. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol 2008; 61 (12): 1234-1240. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.01.006.

Evipress®

Protección cardiovascular contínua

Evipress de 10 a 20 mg/día asegura:

- Selectividad vascular
- Acción gradual y sostenida
- Control adecuado de la PA, aún en pacientes con factores de riesgo
- Adecuado perfil de seguridad
- Menor incidencia de edema

PROTEGE TU CORAZÓN

1/24h

Con una toma al día

Evipress®

Revisar IPP:

EVIP-01A-17
NO. DE ENTRADA: 173300202C5637

ALTIA®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 507-513.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5146

Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019

Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the classification criteria of EULAR/ACR 2019.

Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Describir la frecuencia y las características clínicas, inmunológicas e histopatológicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en el que se aplicaron los nuevos criterios de lupus eritematoso sistémico a pacientes atendidos en el servicio de medicina interna y reumatología de 2014 a 2020. Se registraron las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio de rutina, pruebas inmunológicas y tipos de nefritis. El punto de corte para el diagnóstico individual de lupus eritematoso sistémico fue de 10 o más puntos. La existencia de anticuerpos antinucleares fue obligatoria.

RESULTADOS: Se incluyeron 132 pacientes, 116 mujeres y 16 hombres con relación 7:1. La edad mediana fue de 35 años (límites: 12 a 58). El 77% manifestó artritis, el 71% leucopenia, el 59% lupus cutáneo agudo, un 41% úlceras orales y el 32% fiebre. La nefropatía se observó en el 30% determinada por proteinuria o histopatología. La biopsia renal se efectuó en 14 casos; el tipo III/IV se encontró en 13 casos y en un caso el tipo II/V (ISN/RPS). El 78% tuvo anti-ADN nativo y el 20% anti-Sm/RNP. La disminución del complemento se encontró en el 22% de los casos.

CONCLUSIONES: Los nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico EULAR/ACR 2019 se basan en criterios previos, excepto la fiebre. Todos nuestros pacientes tuvieron 10 o más puntos para cumplir los criterios de clasificación.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; anticuerpos antinucleares; lupus cutáneo.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the frequency and the clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the 2019 EULAR/ACR classification criteria.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was done describing the frequency and the clinical and immunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus care in the internal medicine and rheumatology service from 2014 to 2020. The cut-off points for the individual diagnosis of lupus was ≥ 10 points. The presence of antinuclear antibodies was mandatory.

RESULTS: There were included 132 patients, 116 women and 16 men with a 7:1 ratio. The median age was 35 years (range: 12 to 58); 77% had arthritis, 71% leukopenia, 59% acute cutaneous lupus, 41% oral ulcers and 32% fever. Nephropathy was observed in 28%, determined by proteinuria or renal biopsy; in 13 cases the histopathological study revealed type III/IV nephritis and in one case type II/V nephritis (ISN/RPS); 78% had anti-DNA native and 20% anti-Sm/RNP. The decrease in complement was found in 22% of the cases.

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

Recibido: 7 de enero 2021

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia
Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Soto DR, Mercado U. Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019. Med Int Méx 2022; 38 (3): 507-513.

CONCLUSIONS: The new classification criteria of EULAR/ACR 2019 for systemic lupus erythematosus are based on previous criteria, except for fever. All our patients fulfilled 10 or more points to meet the classification criteria.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Antinuclear antibodies; Cutaneous lupus.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es un síndrome heterogéneo autoinmunitario mediado por células B y caracterizado por más de 100 autoanticuerpos;[1,2] tres de ellos son patogénicos e incluyen anti-ADN (nefritis), antifosfolípidos (trombosis) y anti-Ro/La (bloqueo AV neonatal) y diversos daños en órganos y sistemas. En 1982 y 1997[3,4] el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, aunque no fueron validados. En 2012 surgieron los cambios implementados en los criterios SLICC,[5] los cuales se han usado como alternativa o en combinación con los criterios del ACR y posteriormente en 2019 la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el ACR propusieron nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico.[6,7,8] Los anticuerpos antinucleares (AAN) ≥ 1:80 determinados por células HEp-2 o una prueba positiva equivalente, que anteriormente formaban parte de los 11 criterios de clasificación, pasaron a ser criterio obligatorio de entrada (**Cuadros 1 y 2**). Si los AAN resultan positivos se aplican 22 criterios aditivos con diferente puntación o peso, los cuales se agrupan en 10 dominios, 7 clínicos y 3 inmunológicos. El peso de cada criterio varía de 2 a 10. Entre los criterios aditivos, solamente los criterios con mayor peso dentro de cada dominio se cuentan para la suma total. Los pacientes que acumulan 10 o más puntos se consideran con lupus eritematoso sistémico. La sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios es del 93 y 96%, respectivamente. En este estudio, aplicamos los nuevos criterios de lupus eritematoso sistémico a un grupo de pacientes, la mayoría de ellos reunieron criterios actualizados de 1997.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico referidos al Hospital General de Mexicali de 2014 a 2020.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes fueron evaluados de acuerdo con los criterios EULAR/ACR 2019 para confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Los análisis inmunológicos se efectuaron en pacientes con signos clínicos sugerentes de lupus eritematoso sistémico para ayudar a confirmar el diagnóstico. La prueba de AAN usa técnica fluorescente indirecta con células HEp-2, los títulos ≥ 1:80 se consideraron positivos. El anti-ADN nativo (anti-ADNn) se analizó por ELISA e inmunoanálisis enzimático. Los anticuerpos contra el antígeno Sm/RNP se detectaron por ELISA. Las proteínas de complemento se determinaron por inmunoturbidimetría y antifosfolípidos por ELISA. El anticoagulante lúpico se analizó por el método del coágulo por

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5146

Cuadro 1. Evolución de los criterios de clasificación de lupus

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR /ACR 2019
			Mucocutáneos
		LE cutáneo agudo o	Lupus cutáneo agudo
		LE cutáneo subagudo	L. subcutáneo subagudo o discoide
		LE cutáneo crónico	Úlceras orales
		Úlceras orales o nasales	Alopecia no cicatricial
1. Eritema malar		Alopecia no cicatricial	Artritis
2. Lupus discoide		Sinovitis	Serositis
3. Fotosensibilidad		Serositis	Derrame pleural o pericárdico
4. Úlceras orales		Derrame pleural o pericárdico	Pericarditis aguda
5. Artritis		**Renal**	**Renal**
6. Serositis		Proteinuria o cilindros de	Proteinuria > 0.5 g/24 h
a) Pleuritis, pericarditis		eritrocitos, histopatología	Biopsia renal clase II/V
7. Alteración renal		compatible con nefritis de lupus	Biopsia renal clase III/IV
a) Proteinuria persistente		**Neurológico**	**Neuropsiquiátrico**
b) Cilindros		CC, psicosis, mielitis,	Crisis convulsivas
8. Neurológico		confusión, mononeuritis	Psicosis
a) Crisis convulsivas		múltiple, neuropatía craneal o	Delirio
b) Psicosis		periférica	**Hematológico**
9. Alteración hematológica		**Hematológico**	Hemólisis autoinmunitaria
a) Anemia hemolítica		Hemólisis autoinmunitaria	Leucopenia
b) Leucopenia		Leucopenia o linfopenia	Trombocitopenia
c) Linfopenia		trombocitopenia	Fiebre
d) Trombocitopenia		**Inmunológico**	**Inmunológico**
10. Alteración inmunológica		Anti ADNn, anti-Sm	Anti ADNn
a) Célula LE		antifosfolípido, complemento	Anti Sm/RNP
b) Anti ADNn	a) Anti ADNn	bajo	Antifosfolípido
c) Anti Sm/RNP	b) Anti Sm/RNP	Coombs + sin anemia	Complemento bajo
d) VDRL falso positivo	c) Antifosfolípido	hemolítica	- C3 o C4 bajo/C3 y C4 bajo
11. AAN	AAN	AAN	AAN - Criterio de entrada
≥ 4/11 criterios	≥ 4/11 criterios	4/17, al menos un inmunológico	≥ 10 puntos establecen el diagnóstico

sensores electromagnéticos. Se recolectaron los hallazgos de biopsia renal (ISN/RPS) y pacientes con proteinuria > 0.5 g en orina de 24 horas.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los expedientes con datos perdidos o con otro diagnóstico.

Colección de datos

Se revisó cuidadosamente la base de datos de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que ingresaron a medicina interna y reumatología. Se extrajeron los datos sociodemográficos (edad, sexo), así como los datos clínicos y de laboratorio.

Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva, frecuencias y medianas con el programa Minitab 16.

RESULTADOS

Había 116 mujeres y 16 hombres con edad media de 35 años (límites: 12-58) con relación de 7:1. En este estudio, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se estableció siguiendo los criterios de clasificación de EULAR/ACR de

Cuadro 2. Criterios de clasificación de lupus ACR/EULAR 2019

Criterio de entrada: anticuerpos antinucleares ≥ 1:80 en células Hep-2 o su equivalente			
Criterios clínicos	**Peso**	**Inmunológicos**	**Peso**
Constitucional		Anticuerpos antifosfolipídicos Anticardiolipina o anti-B2GP1 o anticoagulante lúpico	2
Fiebre	2		
Cutáneo		Proteínas del complemento	
Alopecia no cicatricial	2	C3 o C4 bajos	3
Úlceras orales	2	C3 y C4 bajos	4
Lupus subcutáneo subagudo o discoide	4		
Lupus cutáneo agudo	6		
Artritis	6	Anticuerpos altamente específicos	
Sinovitis en dos o más articulaciones o dolor en dos o más articulaciones más		Anti-ADN nativo	6
		Anti-Sm	6
30 minutos o más de rigidez matutina			
Neurológico			
Delirio	2		
Psicosis	3	Clasifica lupus con una puntuación de 10 o más si cumple el criterio de entrada	
Convulsiones	5		
Serositis			
Derrame pleural o pericárdico	5	Dentro de cada dominio solamente el criterio con más peso se cuenta para la puntuación total	
Pericarditis aguda	6		
Hematológico			
Leucopenia	3		
Trombocitopenia	4		
Anemia hemolítica autoinmunitaria	4		
Renal			
Proteinuria > 0.5 g/24 h	4		
Biopsia renal tipo II o V ISN/RPS	8		
Biopsia renal tipo III o IV ISN/RPS	10		

2019. La frecuencia de diferentes manifestaciones clínicas, serológicas y hallazgos de biopsia renal se muestran en el **Cuadro 3**. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron artritis (77%), lupus cutáneo agudo (59%) y fiebre (32%). La leucopenia (71%) y trombocitopenia (42%) fueron las alteraciones hematológicas más frecuentes. La biopsia renal se efectuó en 14 casos mostrando nefritis tipos III/IV y II/V y proteinuria en 14 pacientes. La nefropatía afectó a 28 casos (21%) como manifestación inicial, en 12 casos la nefritis ocurrió durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas ocurrieron en el 11.7% de esta población. El anti-ADN se encontró en el 78% de los casos y anti-Sm/RNP en un 20%. La afección pleural y pericárdica se observó en el 12.8% de los casos. Tres pacientes recibieron trasplante renal, solamente dos fueron exitosos. El número de defunciones fue de 22 casos debido a menin-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5146

Cuadro 3. Resultados de 132 pacientes con lupus aplicando los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019

Criterio	Núm. de pacientes N = 132, 116 M/16 H	Porcentaje
Fiebre	43	32
Mucocutáneo		
Úlceras orales	55	41
Alopecia	27	20.4
Lupus cutáneo agudo	79	59
Lupus cutáneo subagudo o discoide	3	2.72
Artritis	102	77
Neurológico		
Psicosis	3	2.72
Crisis convulsivas	10	7.5
Delirio	2	1.51
Serositis		
Derrame pleural	14	10.6
Derrame pericárdico	2	1.51
Pericarditis aguda	1	0.75
Hematológico		
Leucopenia	94	71.2
Trombocitopenia	56	42
Anemia hemolítica	6	4.5
Renal	40	30
Proteinuria > 0.5 g/24h	26	19
Biopsia renal	14	10.6
Biopsia II/V	1	0.75
Biopsia III/IV	13	9.8
Inmunológico		
Anti cardiolipina > 40 o ACL +	5	3.78
Anti B2GP1	ND	ND
Proteínas del complemento		
C3 o C4	30	22
C3 y C4	1	0.75
Anti ADNn	104	78
Anti Sm/RNP	27	20

ND: no disponible.

gitis, neumonía, enfermedad renal terminal y enfermedad activa.

DISCUSIÓN

Se han propuesto criterios preliminares para la clasificación de lupus eritematoso sistémico, pero no hay criterios unánimes para el diagnóstico del caso individual.[9] Más de cuatro décadas antes, James Fries propuso que el diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico debe incluir tres principios básicos: existencia de autoanticuerpos (AAN), enfermedad multisistémica y exclusión de otras enfermedades.[9] La nueva estructura de EULAR/ACR-2019 coloca a los AAN como criterio obligatorio de entrada. Un análisis prospectivo de 1971, que incluyó 150 pacientes con lupus eritematoso sistémico, reportó que el 5% de sus pacientes tuvieron fiebre como manifestación inicial,[10] en comparación con el 32% de nuestra serie. La fiebre se omitió en los criterios ACR-82/97, así como en SLICC 2012. La artritis, las manifestaciones cutáneas y renales fueron las principales características clínicas (**Cuadro 3**), similar a lo encontrado en la serie de Hochberg y su grupo,[11] quienes analizaron 150 pacientes con lupus utilizando los criterios del ACR-82; esta serie tampoco incluyó la fiebre como manifestación de lupus eritematoso sistémico. Las alteraciones de laboratorio encontradas con más frecuencia en nuestra serie fueron leucopenia, trombocitopenia y complemento bajo, como en la serie de Hochberg y su grupo.[11]

Previamente el análisis de Estes y Christian[10] reportó que de los 150 pacientes, el 53% manifestó afección renal, de éstos, en el 46% fue como manifestación inicial y el resto durante la evolución de la enfermedad. En la serie de Hochberg y colaboradores[11] encontraron evidencia clínica de nefropatía en el 31% de los casos, pero no se incluyó evidencia histopatológica.

La cohorte GLADEL,[12] que incluye pacientes latinoamericanos con lupus eritematoso sistémico clasificados previamente con ACR-82/97, hace poco aplicó los criterios EULAR/ACR-2019. De 956 pacientes, el 58.2% consiguieron la clasificación al mismo tiempo, el 7.4% reunieron los criterios en forma temprana y el 34.4% en forma tardía. Cuando se compararon 978 pacientes con los criterios SLICC 2012, el 70% pudieron clasificarse al mismo tiempo, el 0.6% en etapa temprana y el 28.6% en etapa tardía con los criterios EULAR/ACR-2019. Los autores concluyen que los criterios EULAR/ACR solamente clasificaron una pequeña proporción de pacientes latinoamericanos en comparación con los criterios ACR-82/97 y SLICC 2012. La fiebre, el delirio, la biopsia renal y el complemento no formaban parte de los criterios previos. Según los autores sus resultados pueden deberse a que no contaban con datos clínicos de estas variables clínicas o de laboratorio, lo que no permitió que los pacientes pudieran clasificarse más temprano. En más de la mitad de los pacientes de estas poblaciones se logró hacer la clasificación al mismo tiempo, ya que contaban con más manifestaciones clínicas por el tiempo de evolución de enfermedad.

CONCLUSIONES

En los nuevos criterios de clasificación las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, inmunológicos e histopatológicos tienen una puntuación y se han validado. Nuestra población previamente diagnosticada con los criterios de 1997 logró la clasificación con EULAR/ACR 2019, pero, al ser datos retrospectivos, no podemos realizar una comparación con los criterios de clasificación previamente establecidos, durante la evolución de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los 132 pacientes fueron similares a las de las series de casos comunicadas previamente utilizando la clasificación ACR-82/97, a pesar de no ser

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5146

criterio diagnóstico previamente, la fiebre no infecciosa está registrada como manifestación inicial en una tercera parte de la población.

REFERENCIAS

1. Sherer Y, Gorstein A, Friztler M, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 in different antibodies found in SLE patients. Sem Arthritis Rheum 2004; 34: 501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.
2. Yaniv G, Twig G, Ben-Ami Shor D, Furer A, Sherer Y, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. Autoimmun Rev 2015; 14: 75-9. DOI:10.1016/J.AUTREV.2014.10.003.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
4. Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merril JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international colaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
6. Aringer M, Constenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Again Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1151-9. doi: 10.1002/art.40930.
7. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New criteria for lupus. Curr Rheumatol Rep 2020; 22: 18. doi: 10.1007/s11926-020-00896-6.
8. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2020; 6: 590-96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000740.
9. Fries JF. Aspectos clínicos del lupus eritematoso sistémico. Clin Med N Am 1977; 61: 229-240.
10. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analyses. Medicine 1971; 50: 85. doi: 10.1097/00005792-197103000-00001.
11. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WT, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. Medicine 1985; 64: 285-95.
12. Pons-Estel G, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Quintana R, Saurit V, et al. Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. RMD Open 2020; 6: 1-6. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001097.

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 original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 514-525.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5158

Indicación y apego a la tromboprofilaxis venosa en un hospital en Cartagena, Colombia

Indication and adherence to venous thromboprophylaxis in a hospital of Cartagena, Colombia.

Adriana Bornacelly,[1] Eiman D Moreno-Pallares[2]

Resumen

OBJETIVO: Describir la indicación y el grado de apego a la tromboprofilaxis en el servicio de Medicina Interna en un hospital de referencia en Cartagena, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio no experimental, observacional, descriptivo, de corte transversal con un abordaje bidimensional en el que se analizaron historias clínicas de los pacientes hospitalizados en medicina interna y se encuestó al personal médico perteneciente al servicio de medicina interna para explorar sus conocimientos de la guía ACCP-9.

RESULTADOS: Se incluyeron 273 pacientes y 40 médicos. El apego global a la tromboprofilaxis fue del 76.2%, siendo la farmacológica la más prescrita, con dosis y duración adecuadas en el 95 y 97% de los casos, respectivamente; con infrauso del 15.4%. Un 30% de los médicos registró la escala de Padua en las historias clínicas y el 90% del personal médico tuvo adecuado conocimiento de las guías de tromboprofilaxis.

CONCLUSIONES: Se requiere aumentar la educación y conocimiento de los protocolos de tromboprofilaxis en el personal médico.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo venoso; tromboprofilaxis; seguridad del paciente.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the indication and adherence to thromboprophylaxis in the Internal Medicine service of a reference Hospital in Cartagena, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: Non-experimental, observational, descriptive, cross-sectional study with a two-dimensional approach in which clinical records of patients hospitalized in internal medicine were analyzed and medical personnel belonging to the internal medicine service were surveyed to explore their knowledge of the ACCP- 9.

RESULTS: Two hundred seventy-three patients and forty physicians were included. The global adherence to thromboprophylaxis was 76.2%, the pharmacological was the most prescribed, with adequate doses and duration in 95% and 97% of the cases, respectively; with an underuse of 15.4%. A 30% of the physicians recorded the Padua scale in their medical records and 90% of the medical personnel had adequate knowledge of the thromboprophylaxis guidelines.

CONCLUSIONS: It is necessary to increase education and knowledge of thromboprophylaxis protocols in medical personnel.

KEYWORDS: Venous thromboembolism; Thromboprophylaxis; Patient safety.

[1] Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Atlántico, Colombia.
[2] Médico internista, Hospital General de Medellín, Antioquia, Colombia..
Institución a la que se atribuye el trabajo:
Hospital Universitario del Caribe, HUC en Cartagena, Bolívar. Colombia.
Universidad de Cartagena, Cartagena, Bolívar. Colombia.
Universidad Libre Seccional Barranquilla, Barranquilla, Atlántico. Colombia.

Recibido: 9 de enero 2021

Aceptado: 1 de junio 2021

Correspondencia
Adriana Bornacelly
adrianap-bornacellym@unilibre.edu.co

Este artículo debe citarse como: Bornacelly A, Moreno-Pallares ED. Indicación y apego a la tromboprofilaxis venosa en un hospital en Cartagena, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (3): 514-525.

ANTECEDENTES

La enfermedad tromboembólica venosa constituye un síndrome clínico caracterizado por la ocupación de la luz del vaso venoso por un trombo, comprende la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar.[1] La trombosis venosa profunda es la formación de un trombo en las venas profundas de las extremidades, comúnmente en las extremidades inferiores.[2] La tromboembolia pulmonar ocurre cuando una porción del trombo de una trombosis venosa profunda se interrumpe, viaja a través del lado derecho del corazón y finalmente se aloja en la vasculatura pulmonar.[3]

Es un problema de salud pública prevenible, de mayor expresión entre los pacientes hospitalizados, especialmente los críticamente enfermos, en quienes se asocia con aumento en la morbilidad y mortalidad.[4] La incidencia anual de eventos tromboembólicos está en aumento en todo el mundo. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en Estados Unidos es de 117 casos por cada 100,000 habitantes, ocurren 200,000-300,000 hospitalizaciones y generan 50,000-100,000 muertes anuales.[5,6] En la Unión Europea se reportan aproximadamente 160 casos de trombosis venosa profunda por cada 100,000 habitantes anualmente.[7] En Colombia, registros del Instituto Nacional de Salud y del Departamento Administrativo Nacional de Estadística muestran que las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad en hombres y mujeres entre 2005 y 2014, siendo la enfermedad tromboembólica venosa la cuarta causa de muerte entre las enfermedades del sistema circulatorio en ese mismo periodo.[8]

La aplicación de tromboprofilaxis farmacológica a pacientes con afecciones médicas reduce un 57% el riesgo de tromboembolia pulmonar, un 62% el riesgo de tromboembolia pulmonar fatal y un 53% el riesgo de trombosis venosa profunda.[9]

El estudio multinacional ENDORSE, en el que participó Colombia, mostró un bajo uso de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados teniendo en cuenta que hasta en el 80% de los casos coexistían más de tres factores de riesgo tromboembólico. En el mismo estudio se concluyó que la prevención solo se utiliza en el 39.5% de los pacientes médicos hospitalizados.[10]

Asimismo, nuestro país participó en el registro internacional IMPROVE,[11] donde el 76% de los pacientes recibieron tromboprofilaxis adecuada. Este porcentaje fue mayor que el promedio mundial (60%). Sin embargo, se documentó que para los hospitales colombianos el sobretratamiento fue mayor que para el resto de los países evaluados. En otro estudio se mostró que el 51% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y que no se administraba profilaxis en el 28% de ellos.[12]

Por lo anterior, es importante conocer el uso y apego a la tromboprofilaxis según guía ACCP-9 en los hospitales colombianos, para maximizar las estrategias de prevención en enfermedad tromboembólica venosa especialmente en pacientes con alto riesgo. El Hospital Universitario del Caribe (HUC) es una institución prestadora de salud de referencia a nivel local y regional de Cartagena y el Caribe colombiano, no hay estudios del grado de apego, ni evaluación de prácticas de profilaxis, tampoco existe una guía de prevención de eventos tromboembólicos en paciente hospitalizados, lo que representó un especial interés como escenario para la realización de esta investigación.

El objetivo general del estudio fue describir el uso y apego a la tromboprofilaxis según la guía ACCP-9 en pacientes hospitalizados por medicina interna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio no experimental, observacional, descriptivo, de corte transversal con un abordaje bidimensional en el que se analizaron historias clínicas de los pacientes hospitalizados en medicina interna y se encuestó al personal médico perteneciente al servicio de medicina interna para explorar sus conocimientos de la guía ACCP-9.[13]

Diseño y población de estudio

El estudio se enfocó hacia la evaluación del uso y apego a la tromboprofilaxis en los pacientes internados en sala general de Medicina Interna del HUC de octubre a noviembre de 2019. Se incluyeron pacientes que tenían una estancia hospitalaria mayor de 72 horas y médicos generales, residentes y especialistas que atendieron a los pacientes incluidos en el estudio.

Muestreo

Para definir el tamaño de muestra se utilizó la herramienta Stat calc de EpInfo teniendo en cuenta el estimado aproximado de 1100 pacientes que corresponde al número de pacientes que ingresaron del HUC durante el periodo de octubre a noviembre de 2018, periodo igual al del estudio. Tuvieron una frecuencia esperada de profilaxis en la población del 70%, con margen de error del 5% que equivale a un intervalo de confianza del 95%, se estimó un tamaño muestral representativo de 249 pacientes. Para elegir a los pacientes se realizó un muestreo probabilístico aleatorio estratificado por asignación de cama en el servicio de Medicina Interna, distribuidos en las 127 camas que tiene el HUC. Finalmente, participaron 273 pacientes.

Para el personal médico no se definió una técnica de muestreo, pero se tuvo como meta contar con la participación de al menos el 40% del equipo médico que laboraba en el servicio de hospitalización de medicina interna del hospital (n = 64). Finalmente, participaron 30 médicos.

Material y procedimiento utilizado para la recolección de la información

Se tomó la información registrada en las historias clínicas del servicio de hospitalización de medicina interna de los pisos 4, 6 y 7 del hospital, se obtuvo información complementaria por medio de un formulario de recolección de la información. Debido al escaso registro de la anotación de la escala de Padua en las historias clínicas (4 pacientes equivalentes al 1.5%), se realizó ese cálculo por parte del grupo investigador para cada paciente del estudio.

Otra fuente primaria de información fueron los médicos asistenciales a cargo de los pacientes analizados, de quienes se obtuvo información sobre sus conocimientos y razones para el apego a la guía por medio de un cuestionario de 11 preguntas en el que las primeras 8 evaluaban el conocimiento médico de la guía y el resultado final se categorizó de la siguiente manera: conocimiento excelente de 7-8 preguntas correctas, bueno 6 preguntas, aceptable 5 preguntas y deficiente 4 o menos preguntas correctas. La segunda parte constaba de tres preguntas que indagaban las razones para el apego a la guía.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se organizaron, tabularon y analizaron en el programa SPSS v25. Primero se realizó un análisis descriptivo y distribución de normalidad para cada variable, luego se reportaron las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, especialmente las medias con desviación estándar (DS) o medianas con rangos intercuar-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5158

tílicos (IQR) para los datos continuos. Para los datos categóricos se reportaron los conteos y frecuencias como porcentajes. Se compararon las proporciones dentro de grupos de interés usando la prueba χ^2.

Aspectos éticos

Éste es un estudio con riesgo mínimo aunque la mayoría de las técnicas de recolección de la información son consideran sin riesgo, como revisión de historias clínicas y cuestionarios; se considera de riesgo mínimo porque durante la realización de cuestionarios o entrevistas pueden tocarse temas sensibles para profesionales de medicina en relación con su conocimiento médico, además, porque la realización de examen físico y valoración clínica a los pacientes se consideran entre los estudios de investigación de riesgo mínimo según la Resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud.

A cada participante del estudio se le explicaron los objetivos, beneficios, molestias o potenciales riesgos dentro de la realización del mismo, se les permitió leer y expresar libremente todas sus inquietudes o comentarios sobre el estudio. Finalmente, se obtuvo firma de todos los consentimientos informados de quienes accedieron a participar en el estudio. La recolección de la información estuvo sujeta a la aprobación del estudio por el Comité de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y el Comité de Ética del Hospital Universitario del Caribe.

RESULTADOS

El estudio contó con la participación voluntaria de 273 pacientes y 30 médicos generales, residentes y especialistas que atendieron a los pacientes incluidos en el estudio.

Caracterización sociodemográfica, económica y clínica de la población de estudio

En este estudio se recogieron datos de 273 pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del HUC de octubre a noviembre de 2019 con una estancia hospitalaria mínima de 3 días, el 21% de ellos tuvo una estancia mayor a 10 días. Las características sociodemográficas y clínicas de la población se muestran en los **Cuadros 1 y 2**, respectivamente.

La distribución de mujeres y hombres fue similar, con promedio de edad de 54 años e intervalo de 13 a 99 años sin diferencias por sexo. Todos los pacientes pertenecían a un estrato socioeconómico bajo (estratos 1 y 2) y el 84% de la población atendida procedía del departamento de Bolívar, especialmente de Cartagena. Aproximadamente el 11% de la población estudiada eran venezolanos inmigrantes. El 78% de la población tenía un bajo (inferior a la secundaria completa) o nulo nivel de escolaridad sin diferencias según su lugar de procedencia. **Cuadro 1**

En relación con las características clínicas de la población de estudio, encontramos que el promedio del peso y la talla fue de 64.6 ± 14 kg y 165 ± 8.8 cm, respectivamente. Con respecto al índice de masa corporal se encontró que alrededor del 31% estaban en rangos de sobrepeso y obesidad. El diagnóstico de ingreso más frecuente fue la infección (de tejidos blandos, pulmonares y urinarias entre las más frecuentes), seguida de la diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca congestiva (**Cuadro 2**). A su vez, las cuatro comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y la obesidad. Además, el 37% (n = 102) tenía más de dos comorbilidades. **Cuadro 2**

En relación con la población de médicos, en este estudio participaron 30 médicos: 6 generales,

Cuadro 1. Características sociodemográficas y económicas de la población de estudio

Variable	Resultado
Sexo, núm. (%)	
Mujer	134 (49)
Hombre	139 (50.9)
Edad (años)	
Promedio ± desviación estándar	54 ± 20
Mediana (IQR)	56 (35-71)
Grupo de edad, núm. (%)	
18-50	102 (37.3)
Más de 50	171 (62.6)
Estado civil, núm. (%)	
Soltero	95 (34.8)
Casado	65 (23.8)
Unión libre	74 (27.1)
Divorciado	10 (3.7)
Viudo	29 (10.6)
Estrato, núm. (%)	
1	229 (83)
2	44 (17)
Régimen de afiliación al SGSSS, núm. (%)	
Subsidiado	252 (92)
Contributivo	21 (8)
Procedencia núm. (%)	
Cartagena	85 (68)
Otro municipio de Bolívar	45 (16)
Departamento de Sucre	4 (1.4)
Departamento de Córdoba	6 (2.2)
Departamento de Atlántico	1 (0.03)
Venezuela	29 (10.6)
Otro	3 (0.1)
Escolaridad, núm. (%)	
No escolarizado	26 (9.5)
Primaria	112 (41)
Secundaria incompleta	75 (27.4)
Secundaria completa	41 (15)
Técnica	9 (3.3)
Tecnología	3 (0.1)
Profesional	7 (2.5)

IQR: rango intercuartílico; para las muestras sin una distribución normal se describe la mediana con su IQR.

21 residentes de medicina interna y 3 médicos internistas. El promedio de edad fue de 30 ± 4 años con edad mínima de 26 años y máxima de 47. **Cuadro 3**

Cuadro 2. Caracterización clínica de la población de estudio (continúa en la siguiente página)

Variable	Resultado
Peso (kg)	
Media ± desviación estándar	64.6 ± 14.09
Mediana (IQR)	64 (55-74)
Talla (cm)	
Media ± desviación estándar	165 ± 8.78
Mediana (IQR)	165 (159-170)
Índice de masa corporal (kg/m²), núm. (%)	
< 18.5	36 (13.2)
18.5-19.9	32 (11.7)
20-24.9	120 (44)
25-29.9	59 (21.6)
30-34.9	20 (7.3)
> 35	6 (2.2)
Días de estancia hospitalaria, núm. (%)	
3-6	167 (61.2)
7-10	48 (17.6)
11-20	37 (13.6)
> 20	21 (7.7)
Antecedentes y comorbilidades	
Hipertensión arterial	
Diabetes mellitus	114
Enfermedad renal crónica	74
Obesidad	36
Insuficiencia cardiaca crónica	26
Enfermedad pulmonar obstructiva	18
crónica	11
Ataque cerebrovascular	11
Insuficiencia venosa de miembros	8
inferiores	7
Neoplasias	5
Infarto agudo de miocardio	4
Traumatismo	4
Inmovilidad reducida	2
Enfermedad reumatológica	2
Cirugías recientes	0
Enfermedad tromboembólica venosa	0
Trombofilia	41
Otros	66
Ninguno	102
Dos o más comorbilidades	
Diagnóstico de ingreso, núm. (%)	
Infecciones (tejidos blandos, urinaria,	123 (45)
pulmonar, entre otras)	31 (11.3)
Diabetes mellitus	28 (10.2)
Insuficiencia cardiaca congestiva	12 (4.4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (1)
Fracturas-traumatismos	1 (0.3)
Enfermedad inflamatoria aguda	75 (27.5)
Otros	

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5158

Cuadro 2. Caracterización clínica de la población de estudio (continuación)

Variable	Resultado
Tromboprofilaxis indicada, núm. (%)	
Sí	175 (64.1)
No	98 (35.9)
Tipo de tromboprofilaxis indicada, n (%)	
Farmacológica	162
Enoxaparina	129 (73.7)
Heparina no fraccionada	27 (15.4)
Dalteparina	6 (3.4)
Mecánica	
Compresión neumática intermitente	13 (7.4)
Dosis prescrita de tromboprofilaxis farmacológica, núm. (%)	
Enoxaparina 40 mg SC al día	120 (68.6)
Dalteparina 5000 UI SC al día	6 (3.4)
HNF 5000 UI SC cada 12 horas	25 (14.3)
HNF 2500 UI SC cada 12 horas	2 (1.1)
Enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas	1 (0.5)
Enoxaparina 60 mg SC día	8 (4.6)
Duración de la tromboprofilaxis (días)	
Mediana (IQR)	5 (3-10)
Promedio (mín-máx)	12 (3-163)
Efectos adversos a la tromboprofilaxis farmacológica, núm. (%)	
Sí	24 (15)
No	138 (85)
Tipo de efecto adverso a la tromboprofilaxis farmacológica	
Sangrado activo	13
Hematoma	7
Ambos efectos adversos	4
Contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, núm. (%)	
Sí	32 (11.7)
No	241 (88.3)
Tipo de contraindicación	
Sangrado activo	17
Alto riesgo de hemorragia	6
Recuento de plaquetas < 50,000	8
Ataque cerebrovascular hemorrágico o isquémico severo	1

IQR: rango intercuartílico; para las muestras sin una distribución normal se describe la mediana con su IQR. HNF: heparina no fraccionada.

Cuadro 3. Percepción y conocimiento del personal médico sobre la guía ACCP-9

Caracterización del personal médico	
Nivel académico del personal médico, n (%)	
Especialista en medicina interna	3 (10)
Residente de medicina interna	21 (70)
Médico general	6 (20)
Servicio donde desempeña funciones, n (%)	
Medicina interna	30 (100)
Edad, años	
Media ± desviación estándar	30 ± 4
Rango (mín-máx)	26-47
Grado de conocimiento del personal médico sobre la guía ACCP-9 en puntos, núm. (%)	
4 o menos: deficiente	1 (0.3)
5: aceptable	2 (0.6)
6: bueno	5 (16.7)
7-8: excelente	22 (73.4)

Grado de conocimiento por nivel académico

Grado de conocimiento	Especialista	Residente	Médico general
4 o menos: deficiente		1	
5: aceptable		2	
6: bueno		3	2
7-8: excelente	3	15	4

Anotación de escala de Padua en la HC, núm. (%)	
Sí	9 (30)
No	21 (70)
No anotación de escala de Padua por nivel académico, % (n/total)	
Especialista	33% (1/3)
Residente	62% (13/21)
Médico general	100% (6/6)
Motivos para la no anotación de escala de Padua en la HC	
Desconocimiento de la escala	4
Olvido médico	19
Complejidad en el diligenciamiento	5
La consideran poco práctica y útil	0
Otros*	8

* Entre otros motivos para la no anotación de la escala de Padua en la historia clínica, los médicos señalaron que definían conductas evaluando factores de riesgo, pero que diferían la anotación de la escala de Padua en la historia clínica.

Indicación y apego a la tromboprofilaxis

El grado de apego global a la tromboprofilaxis según la escala de Padua fue del 76.2% (n = 208). Se entiende como apego global, el uso de la tromboprofilaxis en los pacientes que tenían alto riesgo de trombosis más el número de pacientes en quienes no se usó por no estar indicada. Sin embargo, se evidenció que alrededor del 8.4% (n = 23) se sobretrataron y 15.4% (n = 42) se infratrataron. **Cuadro 4**

Ahora bien, de los pacientes reclutados en el estudio, se encontró que en el 64% (n = 175) se prescribió algún método de tromboprofilaxis. El tipo de tromboprofilaxis más prescrita fue la farmacológica en un 93% (n = 162). El medicamento más indicado fue la enoxaparina con dosis de 40 mg al día. El promedio de duración de la tromboprofilaxis fue de 12 días, con mediana de 5 días, IQR de 3-10 días. **Cuadro 2**

Cuando analizamos el apego según el tipo de tromboprofilaxis, encontramos adecuada tromboprofilaxis farmacológica (88%) y mecánica (77%). Además, cuando se analizó el apego según la dosis y duración de la tromboprofilaxis farmacológica se encontró que era de un 95 y 97%, respectivamente. **Cuadro 4**

Del total de pacientes recolectados, el 11.7% (n = 32) tuvieron contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, como sangrado activo y trombocitopenia severa, a pesar de ello, a 11 pacientes (34%) se les prescribió. **Cuadro 4**

Efectos adversos y complicaciones derivados del apego a la tromboprofilaxis

Del total de pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica (n = 162), el 13% (n = 21) tuvo efectos adversos (**Cuadro 2**). De ellos, en el 33% (n = 7) identificamos la prescripción de dosis inadecuadas, lo que fue significativo en una

Cuadro 4. Apego a la tromboprofilaxis en pacientes del servicio de medicina interna según guía ACCP-9

Variables relacionadas con el apego a la tromboprofilaxis	Resultados
Anotación de la escala de Padua en la historia clínica, núm. (%)	
Sí	4 (1.47)
No	269 (98.5)
Puntaje de escala de Padua calculado, núm. (%)	
< 3	79 (28.9)
≥ 4	194 (71)
Puntaje de la escala de Padua registrado en la historia clínica, núm. (%)	
< 3	0
≥ 4	4 (100)
Uso cuando existe indicación (escala de Padua ≥ 4), núm. (%)	
Sí	152 (55.7)
No	42 (15.4)
Uso cuando no existe indicación (escala de Padua ≤ 3), núm. (%)	
Sí	23 (8.4)
No	56 (20.5)
El grado de apego global a la tromboprofilaxis es del 76.2% (n = 208/273)	
Administración de tromboprofilaxis, núm. (%)	175 (64.1)
Tipo de tromboprofilaxis, núm. (%)	
Farmacológica	162 (92.5)
Mecánica	13 (7.4)
Duración óptima de la tromboprofilaxis, n (%)	
Sí	169 (96.6)
No	6 (3.4)
Dosis óptima de la tromboprofilaxis, n (%)	
Sí	166 (94.8)
No	9 (5.1)
Apego según tipo de tromboprofilaxis, % (n/total)	
Farmacológica	87.6% (142/162)
Mecánica	76.9% (10/13)
Prescripción de tromboprofilaxis farmacológica teniendo la contraindicación, núm. (%)	
Sí	11 (34.3)
No	21 (65.6)

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5158

prueba χ^2 de frecuencias por efectos adversos ($p < 0.0001$ IC95%: 17.2-54.6). Además, otro factor contribuyente en los efectos adversos fue el sobretratamiento en 9 pacientes, conduciendo a sangrado activo en 5 y a hematoma en 4 de ellos, lo que fue significativo en una prueba χ^2 de frecuencias de indicación de la tromboprofilaxis por efectos adversos ($p < 0.001$, 38% IC95%: 21-59).

Ahora bien, con respecto a las complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa hospitalarias, encontramos que ninguno de los pacientes que recibieron tromboprofilaxis tuvo complicaciones tromboembólicas (**Cuadro 5**). En los pacientes con infratratamiento (n = 42), encontramos que 7 tuvieron trombosis venosa profunda y uno tuvo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda, ninguno tenía contraindicaciones para tal prescripción (**Cuadro 5**). Todos los pacientes con complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa pertenecían al régimen subsidiado, al discriminar por otras variables socioeconómicas y clínicas no se identificaron diferencias.

Percepción y conocimiento médico del uso de tromboprofilaxis

Desde la percepción médica, un 30% aseguró que registraba el puntaje de la escala de Padua. Al revisar por nivel de formación académica, los residentes de medicina interna y médicos generales fueron los que menos registraron debido a olvido durante el diligenciamiento de la misma. Sin embargo, al realizar un análisis más detallado de los comentarios dados por el personal médico encontramos que 8 de ellos refirieron definir conductas evaluando los factores de riesgo contemplados dentro de la escala de Padua, pero dejando diferida la anotación de dicho puntaje, lo que en muchas de las ocasiones no se realiza por el olvido señalado. El 90% del personal médico mostró un buen y excelente conocimiento de los contenidos de la guía. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

Durante la realización del estudio se cumplió el objetivo general identificando un grado de apego global a la tromboprofilaxis (76.2%) superior a lo reportado por otros estudios, como el ENDORSE que incluyó 358 hospitales de 32 países y en el que se encontró apego del 39.5%.[10] A nivel nacional, estudios más recientes realizados en distintos centros de salud, publicados entre 2010 y 2018, reportan tasas de apego que van desde un 52.5% en la Clínica del Country,[14] un 59.9% en el Hospital de Santa Clara[15] y un 61.8% en el Hospital de San José[16] en Bogotá; en otras regiones del país, como Bucaramanga y Neiva, se reportan tasas de apego del 70% en el Hospital Universitario de Santander[17] y del 42.4% en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano.[18]

De igual manera, el apego a la tromboprofilaxis en relación con la duración y dosis

Cuadro 5. Complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) durante la estancia hospitalaria

Complicaciones de ETEV durante la hospitalización, núm. (%)	
Sí	8 (2.9)
Padua ≥ 4	8 (100)
Sin contraindicación farmacológica y sin prescripción de tromboprofilaxis	8 (100)
No	265 (97)
Tipos de complicaciones en ETEV durante la hospitalización, núm. (%)	
Trombosis venosa profunda	7 (87.5)
Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar	1 (12.5)
Muerte	0

adecuada fue superior a lo descrito por otros investigadores en sus centros hospitalarios, por ejemplo, en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira fue del 73%[19] y en la Clínica del Country en Bogotá del 75%;[14] asimismo, fue similar a lo reportado por Diaztagle y colaboradores en el Hospital de San José en Bogotá donde fue del 97.5%.[16]

Con respecto a los métodos de tromboprofilaxis, la tromboprofilaxis farmacológica fue la más indicada, la enoxaparina a dosis de 40 mg al día fue el antitrombótico prescrito con más frecuencia (69% de los casos), lo que es similar a lo reportado por otros estudios;[15,18,20] esto puede estar influenciado porque este fármaco se encuentra con mayor disponibilidad en el HUC y esto le confiere al médico más comodidad al momento de prescribirlo.

Por otra parte, nuestros resultados muestran que el 8.4% (n = 23) de los pacientes fueron sobretratados, lo que corresponde a una cifra mayor en comparación con un estudio del Hospital Universitario San Jorge de Pereira en donde fue de un 4.3%.[19] Por otro lado, es inferior a lo reportado en los siguientes estudios: Diaztagle y colaboradores,[16] Martínez-Montalvo y su grupo,[18] Arias-Romero y colaboradores,[17] quienes lo evidenciaron en un 56, 60 y 73%, respectivamente. Esto podría reflejar que al momento de indicar la tromboprofilaxis no se categorizan los pacientes según su riesgo.

Si bien es cierto que el perfil de seguridad de las heparinas de bajo peso molecular está establecido, en determinadas circunstancias podrían resultar riesgosas para los pacientes, ser causa de eventos adversos, sobre todo de tipo hemorrágico, e incrementar los costos de atención, especialmente por sobretratamiento. En este estudio podemos evidenciar el desenlace de esta práctica, ya que todos los pacientes que fueron sobretratados tuvieron efectos adversos.

Referente a la aparición de efectos adversos en los pacientes que recibieron la terapia antiembólica tenemos que los más frecuentes fueron el sangrado activo y los hematomas, que ocurrieron en un 15% de los casos. Lo que es comparativamente mayor a lo encontrado en el estudio PETRO realizado en Bogotá, en el que los efectos adversos se reportaron en un 3.1%.[15] Entre las variables relacionadas con los efectos adversos se encontró que en el 33% de los casos existió la prescripción de una dosis inadecuada de la enoxaparina, lo que es comparable con el 27% reportado en un estudio en la Clínica del Country.[14]

En relación con el infratratamiento, éste fue de un 15.4% (n = 42), lo que es inferior a lo reportado en otros estudios donde varía entre un 30 y un 37%.[14,16] En este grupo de pacientes se identificó que el 19% (n = 8) tuvieron complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa durante la hospitalización, lo que es similar a lo reportado en otros estudios.[15,18,21]

El principal motivo relacionado con el escaso registro del puntaje de la escala de Padua en las historias clínicas fue el olvido durante el diligenciamiento de las mismas a pesar del reconocimiento de la importancia de los factores de riesgo evaluados dentro de la escala para la toma de conducta médica. Lo que se relaciona con lo encontrado en un estudio multicéntrico realizado en México en el que reportaron que un 73.6% (n = 568) de los médicos utilizan alguna escala clínica de previsión de enfermedad tromboembólica para indicar el tipo de tratamiento, mientras que el 26.4% basan el tratamiento en su experiencia.[22]

Si en el HUC se hubiese calculado y registrado el puntaje de la escala en todos los pacientes, el uso adecuado de la tromboprofilaxis se proyectaría en un 71% de los casos, siendo superior al 56% arrojado en este estudio. Lo que representa una

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5158

diferencia del 15% a favor del uso de la tromboprofilaxis y la consiguiente disminución de complicaciones tromboembólicas en pacientes con alto riesgo.

Ante este panorama, este estudio sugiere para el hospital diseñar estrategias para asegurar la profilaxis adecuada, como el uso de alarmas electrónicas que adviertan de la necesidad de evaluar el riesgo tromboembólico en cada paciente en el momento del diligenciamiento de la historia clínica por parte del personal de salud, de manera que se reduzca la enfermedad tromboembólica venosa y las complicaciones derivadas de ellas como ha sucedido en otros hospitales.[23,24]

En términos generales, nuestros hallazgos concuerdan con los de otros trabajos realizados en el país y en otros países en los que se evidencia que a pesar de la existencia desde 2012 de la guía ACCP-9, un protocolo validado para la prescripción de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, persiste la tromboprofilaxis inadecuada por falta de apego a lo establecido en esa guía.[15,25]

Lo anterior supone riesgos innecesarios para la seguridad del paciente, lo que nos hace un llamado a realizar educación continua al personal médico, ésta mejoraría el reconocimiento oportuno de los pacientes en riesgo, así como la indicación de tromboprofilaxis adecuada. En un estudio en el que se dio educación al personal médico se demostró que al cuarto mes se logró aumento de la tasa de tromboprofilaxis pasando del 34.9 al 43.2%,[26] aunque para otros autores la sola educación no es suficiente.[27]

Debido a que este estudio tuvo limitaciones para establecer la relación entre efectos adversos, complicaciones y nivel de conocimiento médico, no es posible establecer si el nivel de especialización y el grado de conocimiento influyen o se relacionan con la prescripción de tromboprofilaxis inadecuada; al respecto, llama la atención que el 14.3% de los residentes de medicina interna mostraron un conocimiento aceptable y deficiente de la guía ACCP-9.

Por último, aunque la frecuencia de tromboprofilaxis en el Hospital Universitario es aceptablemente superior a la de otras instituciones de salud, persiste una población de pacientes clasificados en riesgo de tromboembolia venosa que no reciben tromboprofilaxis. Por esta razón, sugerimos la implementación de estrategias que recuerden a los clínicos la existencia de escalas de riesgo validadas, la socialización y difusión de guías de tromboprofilaxis, la educación continua y el establecimiento de alertas electrónicas en la historia clínica que repercutan en el aumento de la frecuencia de una indicación correcta de tromboprofilaxis.

CONCLUSIONES

A pesar del escaso registro de los puntajes de la escala de Padua en la historia clínica, se encontró un buen grado de apego y uso de tromboprofilaxis, relacionado con buen conocimiento de los contenidos de la guía ACCP-9. Los efectos adversos ocurridos se relacionaron con la prescripción de dosis inadecuadas y al sobretratamiento, por lo que es necesario asegurar una mejor educación y conocimiento de los protocolos de tromboprofilaxis, especialmente en los residentes.

Este estudio plantea la necesidad de instaurar estrategias ajustadas a nuestro medio para que la tromboprofilaxis sea un tema de interés e interiorización diaria por parte del personal médico que labora en el HUC; una de esas estrategias es la implementación de sus propios protocolos de manejo, con historias clínicas sistematizadas y sistemas de alerta tempranas que ayuden a aumentar el grado de prescripción adecuada sin

efectos adversos y disminuir las complicaciones tromboembólicas con beneficio en pacientes con riesgo alto. También es importante incentivar el uso de compresión neumática intermitente en pacientes con contraindicaciones de tromboprofilaxis farmacológica.

REFERENCIAS

1. Dennis RJ, Roa JH, Villadiego J, Mendez F, Vieda E, Restrepo H. [Venous thromboembolism prophylaxis in Colombian surgical and medical patients: results for Colombia of the ENDORSE study]. Biomedica 2011; 31 (2): 200-8. https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i2.304
2. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann Intern Med 1981; 94 (4 pt 1): 439-44. doi: 10.7326/0003-4819-94-4-439.
3. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. Circulation. 2004; 110 (24 Suppl 1): IV4-12. doi: 10.1161/01.CIR.0000150639.98514.6c.
4. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Herve P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164 (6): 1033-7. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2101045.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158 (6): 585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
6. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. Thromb Haemost 2014; 112 (2): 255-63. doi: 10.1160/TH13-09-0793.
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98 (4): 756-64. https://doi.org/10.1160/TH07-03-0212.
8. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016.In: Demografía. DdEy, editor: Ministerio de salud y protección social; 2016: 46-50.
9. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. Thromb Res 2010; 125 (6): 518-22. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.016.
10. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371 (9610): 387-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
11. Dennis RJ AJ, Restrepo HF, Hernández JI, Rivas E, Sabogal JE. Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? Evaluación de desenlaces colombianos en el Registro Internacional sobre Prevención Médica del TEV (IMPROVE). Acta Med Colomb 2009; 34: 11-96.
12. Dennis R dAM, Rodríguez MN, Salazar MS, Posada PS. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. Diferencias entre ciudades y especialidades. Acta Med Colomb 1996; 21 (2): 55-63.
13. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic T, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): 7S-47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
14. Velásquez JC. Uso de tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado en la Clínica del Country Un análisis de la adherencia a la guía institucional. Acta Med Colomb 2010; 35: 8-14.
15. Sáenz-Morales O. Estudio PETRO: evaluación de tromboprofilaxis y riesgo embólico en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia. Revista Colombiana de Neumología 2017; 29 (1): 7-18.
16. Diaztagle J. Tromboprofilaxis en el paciente médico hospitalizado por medicina interna Un estudio de corte transversal. Acta Med Colomb 2015; 40: 227-33.
17. Arias-Romero JJ, Rodríguez-Amaya RM, Naranjo-Junoy F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. Rev Colomb Cardiol 2016; 23 (5): 375-82.
18. Martinez-Montalvo C. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. Acta Medica de Perú 2018; 32 (5): 108-15.
19. Cardona-Ospina J. Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, ¿estamos haciendo lo correcto? Rev Méd Risaralda 2013; 19 (1): 41-9.
20. Garay-Vargas D. Evaluación de la tromboprofilaxis y prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los pacientes médico-quirúrgicos hospitalizados en el Hospital Militar Central en Bogotá. Bogotá: Universidad Militar; 2012.
21. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8 (11): 2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
22. Cabrera-Rayo A H-DE, Guzmán-Rosales G, Laguna-Hernández G, Pliego-Reyes C, Zendejas-Villanueva JL, Pedraza-Méndez H, Rosas-Solís MI, Rivera-Guevara ML, Ortega-Román D, Lozano-VillalbaFM, García-Méndez N, Hernández-Cid de León S, Mata-Ruiz B, RamírezMontelongo S, Avilés-Hernández R, Duque-Molina C. Tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un

estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México. Med Int Méx 2017; 33 (6): 746-53. https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1461.

23. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005; 352 (10): 969-77. doi: 10.1056/NEJMoa041533.

24. Beeler PE, Eschmann E, Schumacher A, Studt JD, Amann-Vesti B, Blaser J. Impact of electronic reminders on venous thromboprophylaxis after admissions and transfers. J Am Med Inform Assoc 2014; 21 (e2): e297-303. doi: 10.1136/amiajnl-2013-002225.

25. Martin-Asenjo M, Martin-Guerra JM, Usategui-Martin I, Sanchez-Munoz LA. Areas of improvement in thrombo-prophylaxis of hospitalized medical patients. Rev Clin Esp 2018; 218 (2): 111-3. DOI: 10.1016/j.rceng.2017.10.007.

26. Yates M, Reddy M, Machumpurath B, Phelps G, Hampson SA. Modification of the National Inpatient Medication Chart improves venous thromboembolism prophylaxis rates in high-risk medical patients. Intern Med J 2014; 44 (2): 190-4. doi: 10.1111/imj.12346.

27. Hamieh T, Michota F. Educational interventions alone are not sufficient to change outcomes in venous thromboembolism. J Hosp Med 2009; 4 (2): 142-3. doi: 10.1002/jhm.405.

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 original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 526-537.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel en México

Prevalence of cutaneous lymphoma attended at the Dermatology service of a third level hospital in Mexico.

Rocío del Carmen Uribe-Franco,[1] Miriam Puebla-Miranda[2]

Resumen

OBJETIVO: Conocer la prevalencia del linfoma cutáneo primario, así como los datos sociodemográficos, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes que lo padecen atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, que comparó los porcentajes de frecuencia con datos obtenidos de la historia clínica de pacientes con linfoma cutáneo primario atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México de 2015 a 2020.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes. Los linfomas tipo no Hodgkin fueron los más frecuentes en nuestra institución y de éstos el tipo T fue el más común. Los tres linfomas documentados en orden de frecuencia fueron el linfoma extraganglionar de células T NK de tipo nasal, el linfoma T periférico y la micosis fungoide; a diferencia de lo que menciona la bibliografía internacional, afectó con más frecuencia a mujeres.

CONCLUSIONES: El linfoma cutáneo primario tiene una prevalencia del 0.098%. En nuestro hospital es más frecuente en mujeres y el tipo principal es el linfoma extraganglionar de células T NK.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; micosis fungoide.

Abstract

OBJECTIVE: To know the prevalence of primary cutaneous lymphoma, as well as sociodemographic data, risk factors and mortality of patients suffering it treated in the Dermatology Service of Hospital Juarez de Mexico.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, retrospective, single-center study was done comparing frequency percentages with data obtained from the clinical records of patients with primary cutaneous lymphoma treated at the Dermatology Service of Hospital Juarez de Mexico.

RESULTS: Non-Hodgkin type lymphomas were the most frequent in our institution and of these type T was the most frequent. The three lymphomas documented in order of frequency were extranodal T NK cell lymphoma nasal type, peripheral T lymphoma, and mycosis fungoides; unlike the international literature, it affected more frequently to women.

CONCLUSIONS: Primary cutaneous lymphoma has a prevalence of 0.098%. In our hospital, it is more frequent in women, and the main type is extranodal T-cell lymphoma NK.

KEYWORDS: Lymphoma; Mycosis fungoides.

[1] Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.
[2] Jefa del Servicio de Dermatología.
Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 12 de febrero 2021

Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia
Rocío del Carmen Uribe Franco
neka_rocio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Uribe-Franco RC, Puebla-Miranda M. Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel en México. Med Int Méx 2022; 38 (3): 526-537.

ANTECEDENTES

El linfoma cutáneo es una enfermedad poco frecuente que se manifiesta como el grupo más común de linfoma extranodal de tipo no Hodgkin y representa aproximadamente el 3.9% con incidencia estimada anual de 1/100,000 habitantes en países occidentales. Los linfomas cutáneos de células T representan entre el 75 y el 80% de todos los linfomas cutáneos, los más frecuentes son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. La importancia de este estudio radica en que existe poca información de la prevalencia de esta enfermedad en la población mexicana, por lo que con base en el estudio retrospectivo de la población atendida en los últimos cinco años se podrá aportar más información de la epidemiología de este tipo de neoplasias en nuestra institución.

Los linfomas cutáneos primarios forman parte de las neoplasias linfoproliferativas, se definen como linfomas no Hodgkin que se manifiestan únicamente en la piel. La manifestación de este tipo de linfomas incluye el tipo no Hodgkin en un 85% y el tipo Hodgkin en el 15%. Después del linfoma gástrico, es el grupo más común de linfoma de tipo extranodal, representando el 3.9% de los linfomas de tipo no Hodgkin. Los linfomas cutáneos se dividen en los derivados de células T y los derivados de células B. Los de tipo T representan entre el 75 y el 80% de todos los linfomas cutáneos primarios, y dentro de este tipo el más frecuente es la micosis fungoide, principalmente en el mundo occidental.

Epidemiología

La incidencia del tipo T se estima en 0.7-0.8 casos por cada 100,000 habitantes por año, y del tipo B en aproximadamente 0.3 casos por cada 100,000 habitantes al año. En cuanto a la prevalencia, encontramos los siguientes tipos en orden de frecuencia: micosis fungoide (MF) con un 44%, papulosis linfomatoide 12%, linfoma anaplásico de células grandes CD30 cutáneo primario 8%, trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4 6%, micosis fungoide foliculotrópico 4%, reticulosis pagetoide < 1%, dermatocalasia granulomatosa/cutis laxa granulomatosa < 1%, linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil paniculitis) 1%.

Factores de riesgo

La incidencia de linfoma cutáneo de células T se ha correlacionado con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m^2, tabaquismo de más de 40 años, alcoholismo, antecedentes de eccema, antecedentes familiares de mieloma múltiple, ciertos factores de riesgo que incluyen las actividades agrícolas, la pintura y la carpintería se han relacionado con mayor riesgo de micosis fungoide y síndrome de Sézary. La inmunosupresión, ya sea por infección por virus de inmunodeficiencia humana o de manera iatrogénica secundaria a terapias inmunosupresoras, como los anti-TNF-α, aumenta la probabilidad de micosis fungoide y síndrome de Sézary y de otros linfomas. Los procesos infecciosos, como el causado por el virus linfotrópico tipo 1 (HTLV1), HTLV-2, VIH, virus herpes humano tipo 6 (HHV6), HHV7, HHV8, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, poliomavirus se han asociado con linfoma cutáneo. *Staphylococcus aureus* y algunas enterotoxinas asociadas también juegan cierto papel en la aparición de micosis fungoide y síndrome de Sézary, debido a que se ha visto mejoría, sobre todo si están en fase eritrodérmica tras el tratamiento antibiótico. Asimismo, el hecho de hacer actividad física moderada de manera regular parece disminuir el riesgo de micosis fungoide y síndrome de Sézary. La exposición solar se cree que es un factor protector, lo que se justifica debido a las bajas concentraciones de vitamina D en pacientes diagnosticados con CTCL. Los linfomas cutáneos de células B (CBCL) representan del 25

al 35% de todos los linfomas cutáneos. Las tres afecciones más comunes incluyen el linfoma cutáneo de centro folicular primario difuso, el linfoma cutáneo de células grandes tipo pierna y el linfoma cutáneo primario de la zona marginal, este último relacionado con infección por *Borrelia burgdorferi*.

Clasificación

En septiembre de 2018 la Organización Mundial de la Salud realizó la última actualización de la clasificación de tumores de la piel.[4] **Cuadro 1**

Cuadro 1. Clasificación de tumores de la piel según la Organización Mundial de la Salud

Linfoma cutáneo de células T
- Micosis fungoide
  - Micosis fungoide variantes:
    - Micosis fungoide foliculotrópico
    - Reticulosis pagetoide
    - Dermatocalasia granulomatosa-cutis laxa granulomatosa
- Síndrome de Sézary
  - Leucemia-linfoma de células T del adulto
- Trastornos linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios
  - Linfoma anaplásico de células grande CD30 cutáneo primario
  - Papulosis linfomatoide
- Linfoma cutáneo de células T subcutáneo (símil paniculitis)
- Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
- Infección crónica activa por EBV
- Linfoma cutáneo periférico no especificado
  - Linfoma cutáneo T epidermotropo agresivo CD8 (provisional)
  - Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4
  - Linfoma T gamma-delta

Linfomas primarios cutáneos de células B
- Linfoma primario cutáneo de células B de la zona marginal
- Linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular
- Linfoma primario de células B difuso, de células grandes tipo pierna

Linfoma primario de células B difuso, de células tipo otros

Tipos de linfoma cutáneo células T

Los linfomas cutáneos de células T representan un grupo de los linfomas no Hodgkin que se caracterizan por infiltración de células T malignas CLA+ CCR4+.

Micosis fungoide

El tipo más común representa el 60% de todos los linfomas cutáneos tipo T y el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios. Se reconocen tres variedades: micosis fungoide foliculotrópico, reticulosis pagetoide, dermatocalasia granulomatosa o cutis laxa granulomatosa. Se manifiesta de manera lenta a lo largo de años e incluso décadas. Puede aparecer desde los meses de vida hasta los 90 años de edad con media de edad al diagnóstico de 57 años.

Síndrome de Sézary

Representa el 3% y se caracteriza por ser la expresión leucémica de los linfomas cutáneos de células T eritrodérmicos y por mostrar numerosas células Sézary (células T neoplásicas), tiene mal pronóstico; las manifestaciones aparecen *de novo*, a veces precedidas de dermatitis inespecíficas pruriginosas, para poder ser diagnosticado como síndrome de Sézary debe cumplir uno o más de los criterios de afectación leucémica.

Trastornos linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios

Representan el segundo tipo de linfoma cutáneo primario más común tras la micosis fungoide, son más frecuentes en hombres con edad promedio al diagnóstico de 35 a 45 años. Incluyen papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo y los llamados limítrofes o indeterminados (*borderline*)

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

debido a que tienen características histológicas y clínicas de ambas.

Linfoma cutáneo de células t subcutáneo (símil paniculitis)

Esta variedad es muy rara, se han descrito aproximadamente 100 casos, se origina y afecta principalmente el tejido celular subcutáneo. Puede causar síndrome consuntivo e incluso un síndrome hemofagocítico con citopenia.

Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal

Se caracteriza por células NK y se asocia con mayor frecuencia con infección por virus de Epstein-Barr, la afectación extranodal más frecuente de este tipo de linfoma es la piel, después de afectar la cavidad nasal y la nasofaringe, con edad media al diagnóstico de 52 años; afecta principalmente a hombres; el pronóstico es muy malo con mediana de supervivencia de 27 meses, siempre y cuando las lesiones se limiten a la piel, ya que si se infiltran tejidos extracutáneos el tiempo se reduce a 5 meses.

Linfoma periférico no especificado

Padecimiento poco frecuente, afecta a hombres con edad media de 60 años, con lesiones únicas o múltiples que pueden ser máculas, nódulos o neoformaciones, la media de supervivencia es de alrededor de 5 años.

Linfoma cutáneo de células T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)

Representa menos del 1% de los linfomas cutáneos de células T, afecta a hombres de edad avanzada y se caracteriza por proliferación de linfocitos T citotóxicos CD8+ atípicos con epidermotropismo.

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Proliferación de células T citotóxicas γ/δ maduras y activadas. Suele afectar a adultos de mediana edad sin tener predilección por sexo. La afectación a mucosas u otros sitios extranodales es común, aunque la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos no suelen estar afectados. Se manifiesta como máculas y placas o múltiples nódulos profundos o subcutáneos que se ulceran y necrosan. Afecta los miembros superiores e inferiores en el 75% de los casos.

Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4+ (provisional)

Se manifiesta como nódulos o placas solitarias rojo violáceas y de crecimiento rápido habitualmente en la cara, el cuello o la mitad superior del cuerpo; el curso clínico es benigno, con supervivencia a 5 años aproximada del 60 al 80%.

Linfoma primario cutáneo de células T CD8+ acral (provisional)

Se incluyó en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 2016 como una afección provisional, que se describió previamente como linfoma primario de células T CD8+.

Linfoma/leucemia de células T del adulto

Es una neoplasia de linfocitos T maduros, es única en cuanto a su patogenia debido a que está bien reconocido su vínculo con el virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 (HTLV-1); tiene distribución peculiar, ya que es endémico de sitios como Japón, África subsahariana, Centro y Sudamérica. En zonas no endémicas afecta a grupos de alto riesgo, como usuarios de drogas intravenosas, trabajadores sexuales,

homosexuales, hemofílicos y pacientes con VIH, la enfermedad suele manifestarse como leucemia en un 75% de los pacientes y en el resto como una forma linfomatosa pura tras un periodo de latencia de hasta 20 años.

Linfomas primarios cutáneos de células B

Son un tipo de linfomas extranodales de tipo no Hodgkin y representan un 25% del total de los linfomas cutáneos primarios.

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL)

Constituye el 7% de los linfomas cutáneos primarios y se le ha relacionado con infección por *Borrelia burgdorferi*. Habitualmente tienen un crecimiento lento, por lo que el pronóstico es bueno, la edad media aproximada al diagnóstico es a los 55 años con supervivencia a 5 años de casi el 100%.

Linfoma primario cutáneo de células b centrofolicular (PCFCL)

Es el tipo más común de linfomas cutáneos de células B, corresponde al 60% de éstos y al 10% de los linfomas cutáneos primarios. Está compuesto por pápulas o lesiones tumorales rojo-violáceas rodeadas de un halo eritematoso sin tendencia a la ulceración. Suelen ser únicas y localizadas en el cabello, el cuello y el tronco. También suele denominarse linfoma de Crosti o reticulohistiocitoma del dorso cuando se localiza en la región dorsal. La supervivencia a 5 años es del 95%; sin embargo, tiene alta tasa de recurrencia de hasta un 30 al 50%, aunque ésta suele estar limitada a la piel y no modifica el pronóstico.

Linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes tipo pierna (PCLBCL-LT)

En general, afecta a mujeres en edad avanzada (mayores a 70 años), se manifiesta con nódulos de crecimiento rápido en el tercio inferior de las extremidades inferiores. La diseminación extracutánea ocurre en un 10% de los casos; estudios recientes informan que existe una tasa de supervivencia a 5 años del 100% en tumores solitarios, pero si éstos suelen ser múltiples, solo es del 45 y 36% si se localizan en una o ambas piernas.

Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes tipo otros

El término se refiere a casos raros de linfomas tipo B de células grandes cutáneos con infiltración difusa compuesta de células que no pertenecen a los linfomas cutáneos primarios tipo B ni a los linfomas cutáneos tipo T. Tienen una morfología y citológicamente son similares; sin embargo, difieren en el fenotipo, incluyen variantes morfológicas como anaplásico, plasmoblástico o el linfoma B de células grandes rico en células T.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, que comparó los porcentajes de frecuencia con datos obtenidos de la historia clínica de pacientes con linfoma cutáneo primario atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México de 2015 a 2020.

RESULTADOS

De los 30635 pacientes atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México de enero de 2015 a enero de 2020 se obtuvo una muestra de 30 casos. Los datos obtenidos fueron los siguientes: edad, sexo, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, factores de riesgo, comorbilidades, tipo histológico, tratamiento prescrito. Se incluyeron 30 pacientes, de los que todos tuvieron linfoma no Hodgkin, 28 de los casos de linfoma no Hodgkin fueron tipo T y 2 casos

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

fueron tipo B. El tipo histológico más frecuente fue el linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal en 11 pacientes, seguido del linfoma T periférico en 8 pacientes, micosis fungoide en 6 pacientes, linfoma anaplásico de células T CD30 positivo en 3 pacientes, linfoma primario de células grandes B en un paciente y linfoma primario B tipo pierna en un paciente. **Figura 1**

La frecuencia por sexo fue la siguiente: 14 pacientes eran hombres y 16 mujeres. Los linfomas tipo T fueron más frecuentes en mujeres en 15 pacientes, en comparación con los hombres en 13 pacientes. En los casos con linfoma tipo B no hubo diferencia con respecto al sexo, se documentó un caso en una mujer y uno en un hombre. El intervalo de edad registrado fue de 25 a 85 años de edad, con media de 46.06 años. Entre los pacientes con linfoma tipo T el intervalo de edad fue de 25 a 83 años, con media de 41.53 años. Los dos pacientes con linfoma tipo B tenían 51 y 85 años de edad, con media de 68 años (**Cuadro 2**). El tiempo de evolución fue de 3 a 48 meses antes del diagnóstico, con promedio de 8.2 meses de evolución de los síntomas antes del diagnóstico. El tiempo de evolución promedio antes del diagnóstico del linfoma tipo T fue de 7.6 meses y del linfoma tipo B fue de 9 meses. **Cuadro 2**

La distribución por topografía fue la siguiente: en los 30 pacientes la topografía más afectada fue el tronco en 13 pacientes. En los casos con linfoma tipo T la topografía más frecuente fue la cabeza (n = 10), seguida del tronco y las extremidades (n = 6), el tronco (n = 4), las extremidades (n = 4), y el tronco y cuello (n = 2). De los pacientes con linfoma tipo B en 3 de los pacientes la dermato-

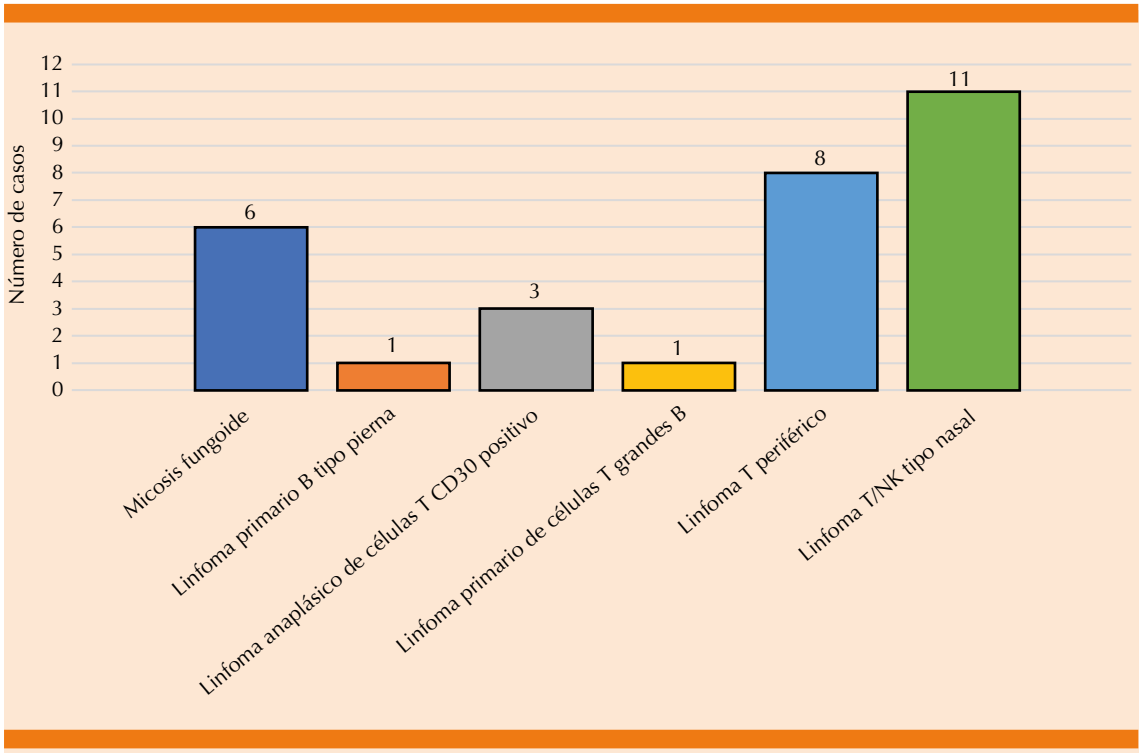

Figura 1. Tipos de linfoma diagnosticados en el periodo de 2015 a 2020 por la consulta de Dermatología del Hospital Juárez de México.

sis fue diseminada, en 2 pacientes localizada al cuello y en un paciente, localizada al tronco. Un paciente con linfoma tipo T y un paciente con linfoma tipo B tuvieron lesiones únicamente en las extremidades. **Cuadro 2**

En cuanto a los factores de riesgo de linfoma cutáneo, en nuestro grupo de pacientes se encontraron los siguientes en orden de mayor a menor frecuencia: seis pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, 5 pacientes tenían antecedente de exposición a solventes, 4 pacientes tenían antecedentes de alcoholismo, 3 pacientes padecían diabetes mellitus tipo 2, 3 pacientes consumo de cocaína y marihuana, en 3 pacientes se documentó infección viral (infección por VIH

Cuadro 2. Características clínicas y evolución de los pacientes con linfoma (continúa en la siguiente página)

	Linfoma de células T N = 28	Linfoma de células B N = 2
Sexo		
Mujer	15	1
Hombre	13	1
Edad (años)		
Mínima	23	51
Máxima	83	85
Promedio	41.3	68
Tiempo de evolución		
Menos de un año	27	2
Más de un año	1	
Promedio	7.6	9
Promedio total meses	8.2	
Topografía		
Cabeza	10	
Cuello	2	
Tronco	4	1
Tronco y cuello	2	
Tronco y extremidades	6	
Extremidades	1	1
Diseminada	3	
Tiempo de evolución		
Menor a un año	24	1
Igual a un año	3	1
Mayor a un año	1	
Tiempo mínimo	3 meses	6 meses
Tiempo máximo	48 meses	12 meses
Promedio	7.6 meses	9 meses
Promedio en el total de linfomas T y B	8.2 meses	
Defunciones	7	1

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

Cuadro 2. Características clínicas y evolución de los pacientes con linfoma (continuación)

	Linfoma de células T N = 28	Linfoma de células B N = 2
Tipo de linfoma	**Edad (años)**	**Tiempo de evolución (meses)**
Micosis fungoide		
Mínima	37	3
Máxima	75	6
Promedio	52.33	9
Linfoma primario difuso B tipo pierna		
Mínima		
Máxima		
Promedio	51	12
Linfoma anaplásico de células T CD30 positivo		
Mínima	48	6
Máxima	64	9
Promedio	54	7.33
Linfoma T periférico		
Mínima	25	6
Máxima	51	12
Promedio	41.62	8.75
Linfoma T NK nasal		
Mínima	25	3
Máxima	83	48
Promedio	38.72	10.18
Linfoma primario de células grandes B		
Mínima		
Máxima		
Promedio	85 años	6 meses

2 y uno por VEB), 3 pacientes con antecedente de exposición a pesticidas, un paciente tenía hipertensión arterial sistémica (**Figura 2**). En los pacientes diagnosticados con linfoma T periférico los principales factores de riesgo encontrados fueron toxicomanías (cocaína y marihuana) en un paciente, exposición a solventes, tabaquismo y antecedente de madre con cáncer de mama en otro, toxicomanías (consumo de metanfetaminas) en otro, infección por VIH en un paciente, tabaquismo en uno, alcoholismo, tabaquismo, toxicomanías (cocaína y marihuana) e infección por VIH en un paciente y, finalmente, tabaquismo y alcoholismo en un paciente.

Los principales esquemas de tratamiento que recibieron con base en el tipo histológico de linfoma cutáneo fueron los siguientes:

Para los casos de micosis fungoide se indicó metotrexato semanal más ácido fólico en 2 pacientes. Estos pacientes fueron diagnostica-

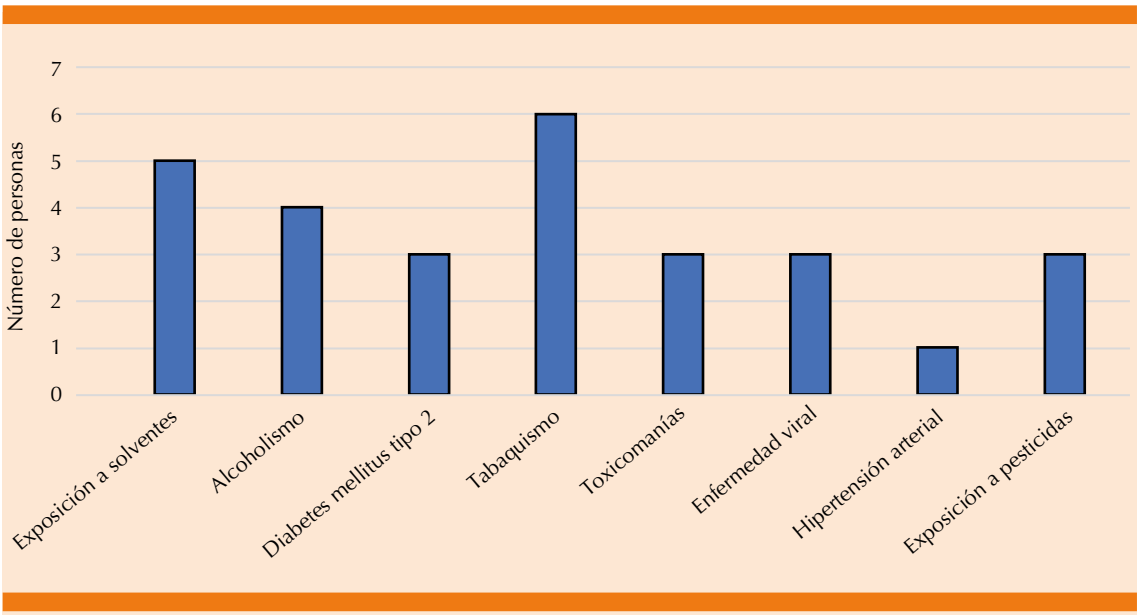

Figura 2. Factores de riesgo documentados en pacientes con linfoma cutáneo primario.

dos en estadios tempranos de la enfermedad y evolucionaron con remisión de los síntomas, uno con tretinoína tópica en crema con buena respuesta al tratamiento. De dos pacientes que fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad uno fue tratado con CHOP con mala respuesta al tratamiento recibiendo como segunda línea de tratamiento SMILE, en un paciente se inició tratamiento de primera vez con esquema de quimioterapia SMILE con adecuada respuesta al tratamiento. Entre los principales factores de riesgo encontrados en este subgrupo de pacientes encontramos que dos tuvieron exposición a solventes, dos eran alcohólicos de larga evolución y dos no tenían antecedentes crónico-degenerativos, factores de riesgo o por exposición. La paciente con el diagnóstico de linfoma primario difuso B tipo pierna recibió RCHOP; sin embargo, tuvo recaída, por lo que se administró esquema de quimioterapia MINE, la paciente falleció durante el primer año tras recibir tratamiento con quimioterapia. El principal factor de riesgo documentado en esta paciente fue padecer diabetes mellitus tipo 2. De los tres pacientes diagnosticados con linfoma anaplásico de células T CD30 positivo, dos no recibieron tratamiento, falleciendo uno de ellos tras un cuadro de evolución de 6 meses, otro se perdió el seguimiento ya que no acudió a consulta, y uno recibió quimioterapia con CHOP con evolución adecuada hasta la fecha. En este subgrupo de pacientes los principales factores de riesgo fueron tabaquismo y exposición a solventes en un paciente, exposición a pesticidas en otro y en el paciente que recibió quimioterapia CHOP exposición a solventes. El paciente diagnosticado con linfoma primario de células grandes B recibió como tratamiento RCHOP con buena evolución y como factor de riesgo exposición a pesticidas, alcoholismo crónico e hipertensión arterial. En los pacientes diagnosticados con linfoma T periférico 5 pacientes recibieron quimioterapia con CHOP, 2 CHOEP y uno SMILE como primera línea; sin embargo, 5 pacientes tuvieron recaída, de los cuales 3 de los pacientes que recibieron CHOP tuvieron recaída recibiendo SMILE, uno con CHOEP tuvo recaída recibiendo SMILE y uno con CHOP con recaída recibió SMILE. De

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

los pacientes con diagnóstico de linfoma T/NK tipo nasal 5 recibieron quimioterapia con SMILE de los que 2 fallecieron, 2 pacientes recibieron esquema CHOP evolucionando uno de ellos con mala respuesta, por lo que recibió radioterapia paliativa y 4 pacientes no recibieron tratamiento, en uno de ellos se perdió el seguimiento y de los tres restantes uno falleció en hospitalización debido a empeoramiento de la enfermedad y 2 debido a infección bacteriana agregada que retrasó el inicio de la quimioterapia.

Durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2020 fallecieron siete pacientes. La variedad más frecuente de linfoma en estos casos fue el linfoma T N/K tipo nasal que afectó a 5 pacientes, de los cuales 3 no recibieron tratamiento y fallecieron a los 4 meses, 7 meses y 4 años, respectivamente, un paciente recibió esquema de quimioterapia SMILE falleciendo a los 8 meses y el último paciente recibió inicialmente radioterapia, después recibió quimioterapia debido a recaída con esquema SMILE falleciendo a los 4 años. Un paciente diagnosticado con linfoma primario difuso B tipo pierna recibió 6 ciclos de RCHOP, tuvo recaída al año y falleció a los dos años de diagnóstico. Un paciente diagnosticado con linfoma anaplásico de células T CD30 positivo no recibió tratamiento y falleció a los cuatro meses. La mortalidad global fue del 23.3%, las principales causas de defunción fueron: infección, sangrado tras padecer citopenias posteriores a la administración de quimioterapia y progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

De todas las neoplasias cutáneas, el linfoma cutáneo es poco frecuente, en nuestro país no existen datos estadísticos completos; sin embargo, con base en la información encontrada en nuestro estudio, se observó durante el periodo de 2015 a 2020 que se diagnosticaron 30 casos de linfoma cutáneo primario antes de referirse a manejo interdisciplinario, encontrando que en nuestra sede hospitalaria el linfoma más frecuente fue el de tipo no Hodgkin que corresponde al 100% de los pacientes analizados, el tipo T representó el 93.33% (28 casos) y el tipo B un 6.6% (2 casos). La bibliografía indica que la micosis fungoide es el tipo más frecuente y representa el 60% de todos los linfomas cutáneos tipo T y el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios; sin embargo, el principal tipo histológico de nuestro estudio fue el linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal con 11 pacientes diagnosticados (36.6%), seguido de linfoma T periférico con 8 pacientes (26.6%) y micosis fungoide con 6 pacientes (20%), probablemente debido a que las lesiones del extranodal en el tipo T N/K se encuentran en áreas visibles y, por tanto, es más fácil su diagnóstico, mientras que en los demás tipos histológicos pueden pasar varios meses antes de llegar al diagnóstico definitivo debido a las características de las lesiones que pueden ser diagnosticadas de manera errónea como reacciones medicamentosas, urticaria crónica o lesiones vasculíticas. El linfoma cutáneo primario se diagnosticó con mayor frecuencia en mujeres, a diferencia de la bibliografía internacional, donde es mayor en hombres que en mujeres.

En los pacientes con linfoma tipo T la edad promedio de manifestación fue de 41.53 años, lo que difiere de lo reportado en la bibliografía en donde la edad promedio es de 55 años. Los pacientes diagnosticados con linfomas tipo T atendidos en nuestra sede son más jóvenes, excepto los dos pacientes con linfoma tipo B que tuvieron una media de 68 años de edad al momento del diagnóstico y la bibliografía refiere un promedio de 49 años de edad al momento del diagnóstico. Los factores de riesgo que mayormente se documentaron en nuestro grupo de pacientes fue el tabaquismo, seguido de exposición a solventes y alcoholismo como los más frecuentes, la bibliografía refiere que los principales factores de riesgo de linfoma cutáneo son

los antecedentes de exposición, otros factores de riesgo documentados fueron diabetes mellitus tipo 2, toxicomanías (cocaína y marihuana), infección viral (VIH y VEB), exposición a pesticidas e hipertensión arterial, que son factores de riesgo bien documentados en la bibliografía. Entre los pacientes que tuvieron mayor número de recaídas al tratamiento con quimioterapia había asociación con toxicomanías e infección por VIH. Los pacientes con linfoma T K/K tipo nasal tuvieron edad promedio al momento del diagnóstico de 38 años y media de tiempo de evolución de 10.18 meses, esto fue diferente a lo reportado en la bibliografía, en donde la edad media al momento del diagnóstico es de 52 años y se asocia con un curso agresivo, en donde el tiempo de evolución puede ser de semanas. En nuestro estudio la micosis fungoide se manifestó a una edad promedio de 52 años, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía, con edad promedio al momento del diagnóstico de 57 años. El tiempo de evolución promedio de las manifestaciones al momento del diagnóstico fue de 9 meses en nuestro estudio, a diferencia de lo reportado en la bibliografía, en la que se ha reportado un tiempo incluso de 6 años antes de establecer el diagnóstico. El linfoma periférico se manifestó a una edad promedio de 41.62 años, edad menor a lo referido en la bibliografía, en donde la edad promedio reportada es de 52 años. El tiempo de evolución antes del diagnóstico fue de 8.7 meses. El linfoma anaplásico de células T CD30 positivo de nuestra población estudiada se diagnosticó a una edad media de 54 años, a diferencia de lo reportado en la bibliografía, donde la edad promedio al momento del diagnóstico es de 35 a 45 años, por lo que nuestros pacientes tenían edad mayor a lo reportado en la bibliografía al momento del diagnóstico. El tiempo de evolución antes del diagnóstico fue de 7.33 meses en promedio. El linfoma difuso B tipo pierna solo afectó a una paciente de 51 años con edad menor a lo referido en la bibliografía, siendo en mujeres mayores de 70 años la manifestación habitual. El linfoma primario de células B afectó a un paciente de 85 años, la bibliografía refiere que aparece en mayores de 50 años, lo cual concuerda con lo encontrado en nuestro estudio. Los linfomas que se diagnosticaron a mayor edad de lo reportado en la bibliografía fueron el linfoma anaplásico de células T CD30 positivo y el linfoma periférico. El linfoma primario de células B ocurrió a una edad igual a la referida en la bibliografía y los que se manifestaron a edades menores fueron el linfoma T N/K tipo nasal, el linfoma difuso B tipo pierna y la micosis fungoide, probablemente esta diferencia se deba a que estas lesiones tienen una evolución agresiva y se encuentran en zonas particularmente visibles, lo que conduce al paciente a consultar de manera temprana. En nuestro estudio no se encontraron factores de riesgo diferentes a los documentados en la bibliografía que condicionaran la aparición de linfoma cutáneo a una edad mayor o menor de lo reportado. La mayor parte de los pacientes que fallecieron tuvieron diagnóstico de linfoma T/NK sin factores de riesgo asociados con la aparición de su enfermedad, la causa de muerte se relacionó con complicaciones infecciosas. A pesar de que es una afección poco frecuente, el reconocimiento temprano de esta dermatosis es de suma importancia para el pronóstico de los pacientes. Es necesario contar con estadísticas nacionales para poder determinar la verdadera prevalencia del linfoma cutáneo primario y así diagnosticar, clasificar y tratar oportunamente a los pacientes. Durante nuestro estudio se encontró que de los 30635 pacientes atendidos de 2015 a 2020, 30 pacientes se diagnosticaron con linfoma cutáneo primario, lo que da una prevalencia de 0.098%.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio reportó que los linfomas no Hodgkin son los más frecuentes en nuestra institución y de éstos el tipo T es el más común. Los

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5337

tres linfomas en orden de frecuencia documentados fueron el linfoma extranodal de células T N/K tipo nasal, el linfoma T periférico y la micosis fungoide. A diferencia de la bibliografía internacional afectó con mayor frecuencia a mujeres. Se trata del primer estudio realizado en nuestra sede hospitalaria de la prevalencia de linfoma cutáneo en un hospital de tercer nivel y sus datos epidemiológicos, lo que contribuye al mejor conocimiento de las estadísticas nacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortonne N. Update on cutáneous lymphomas. Diagnostic Histopathology 2018; 24 (8): 301-312. https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2018.06.005.
2. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (June): iv30-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdt242.
3. Mitteldorf C, Grabbe S, Stadler R. WHO classification and clinical spectrum of cutaneous lymphomas. Hautarzt 2017; 68 (9): 682-695. doi: 10.1007/s00105-017-4025-1.
4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutáneous lymphomas. Blood 2019; 133 (16): 1703-1714. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268.
5. Cannavó DA, Grees DS, Turienzo J, Merola DG, Mónica D, Milia D. Consenso-Linfoma 2018.
6. Ghazawi FM, Alghazawi N, Le M, Netchiporouk E, Glassman SJ, Sasseville D, Litvinov IV. Environmental and other extrinsic risk factors contributing to the pathogenesis ofcutáneous T cell lymphoma (CTCL). Frontiers Oncol 2019; 9: 1-8. doi: 10.3389/fonc.2019.00300.
7. Navarrete LJ, Pérez CR. Linfomas cutáneos: Fisiopatología y clasificación (primera parte). Dermatol Rev Mex 2005; 49 (3): 109-122.
8. Ron-Guerrero CS, Lucía A, Magaña R, Medina-Palacios CL, López-Flores F. Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit Epidemiology of lymphomas in Nayarit, Mexico. Rev Hematol Mex 2015; 16: 109-14.
9. González KIG, Pérez DA, Bojórquez AM, González ST. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico "Pascua": Experiencia de 20 años. Dermatol CMQ 2008; 6 (4): 221-6.
10. Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C. Cutáneous lymphomas—An update 2019. Hematol Oncol 2019; 37 (S1): 43-7. doi: 10.1002/hon.2584.
11. Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutáneous lymphomas: Diagnosis and treatment. Postepi Dermatol Alergol 2015; 32 (5): 368-83. doi: 10.5114/pdia.2015.54749.
12. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutáneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol 2014; 70 (2): 205.e1-205.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
13. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. An Bras Dermatol 2012; 87 (6): 817-30. doi: 10.1590/s0365-05962012000600001.
14. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. J Clin Pathol 2007; 60 (12): 1373-7. doi: 10.1136/jcp.2007.052456.
15. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2018; 93 (11): 1427-30. doi: 10.1002/ajh.25224.
16. La Selva R, Violetti SA, Delfino C, Grandi V, Cicchelli S, Tomasini C, et al. A literature revision in primary cutaneous B-cell lymphoma. Indian J Dermatol 2017; 62 (2): 146-157. doi: 10.4103/ijd.IJD_74_17.
17. Slater D. Histopathological aspects of cutáneous lymphoma. J R Soc Med 2001; 94 (7): 337-40. doi: 10.1177/014107680109400705.
18. Sauder MB, O'Malley JT, LeBoeuf NR. CD30+ lymphoproliferative disorders of the skin. Hematol Oncol Clin North Am 2017; 31 (2): 317-34. doi: 10.1016/j.hoc.2016.11.006.
19. Posada A, Valencia O, Velasquez M. Valoración de la calidad de vida en pacientes con linfoma cutáneo Dermatol Rev Mex 2019; 63 (1): 26-39.

Artículo original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 538-549.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764

Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves

Effectiveness of methylprednisolone combined with doxycycline to reduce the clinical activity of Graves orbitopathy.

Pedro Mendoza-Martínez,[1] David Alberto Linares-Rivas Cacho,[4] Alejandro Sosa-Caballero,[2] Luis Manuel Domínguez-Hernández[3]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad de 8 g acumulados de metilprednisolona combinada con 50 mg de doxiciclina al día durante 12 semanas en pacientes con orbitopatía de Graves activa.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, de antes y después, abierto, efectuado del 1 de noviembre de 2016 al 30 de abril de 2017 en el Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con orbitopatía de Graves con CAS (escala de actividad clínica; *Clinical Activity Score*) ≥ 3 puntos de la escala EUGOGO.

RESULTADOS: Se incluyeron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 hombres, con edad media de 51.06 ± 9.75 años. La disminución media de CAS fue de 2 puntos (IC95%, $p < 0.001$), la media de proptosis fue de 1 mm (IC95%, $p = 0.002$), la media de GO-QOL total final fue del 40 al 48% (IC95%, $p < 0.001$), 2 pacientes tuvieron sinusitis (IC95%, $p = 0.14$), 2 pacientes uroinfección (IC95%, $p = 0.14$) y 4 pacientes hiperglucemia (IC95%, $p = 0.03$), no se observó ningún otro efecto secundario de los medicamentos.

CONCLUSIONES: Con el esquema combinado de metilprednisolona más doxiciclina se logra disminución de la severidad y actividad de la orbitopatía de Graves y mejoría en la calidad de vida sin efectos secundarios graves.

PALABRAS CLAVE: Orbitopatía de Graves; enfermedad de Graves; glucocorticoides; metilprednisolona; doxiciclina.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of 8 cumulative grams of methylprednisolone combined with doxycycline 50 mg/day for 12 weeks in patients with active Graves orbitopathy.

MATERIALS AND METHODS: Quasiexperimental, prospective, longitudinal, before and after, open study, done from November 1st, 2016 to April 30th, 2017 at Endocrinology Department of Centro Medico Nacional La Raza, Mexico City. Patients with Graves orbitopathy with CAS (*Clinical Activity Score*) ≥ 3 points of the EUGOGO scale were included.

RESULTS: There were included 15 patients, 9 women and 6 men, mean age 51.06 ± 9.75 years. The mean decrease in CAS was 2 points (95% CI, $p < 0.001$), the mean proptosis was 1 mm (95% CI, $p = 0.002$), the final GO-QOL total was 40-48% (95% CI, $p < 0.001$), 2 patients had sinusitis (95% CI, $p = 0.14$), 2 patients uroinfection (95% CI, $p = 0.14$) and 4 patients hyperglycemia (95% CI, $p = 0.03$); other side effects of medications there were not observed.

[1] Médico adscrito al Departamento clínico de Endocrinología.
[2] Jefe del Departamento clínico de Endocrinología.
[3] Médico residente de segundo año de Endocrinología.
Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.
[4] Medico oftalmólogo. Adscrito al Departamento de Oftalmología, Hospital General, Centro Médico La Raza, Ciudad de México.

Recibido: 25 de mayo 2021
Aceptado: 16 de junio 2021

Correspondencia
Pedro Mendoza Martínez
pedroyvero@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Martínez P, Linares-Rivas Cacho DA, Sosa-Caballero A, Domínguez-Hernández LM. Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves. Med Int Méx 2022; 38 (3): 538-549.

CONCLUSIONS: The combined scheme of methylprednisolone plus doxycycline causes a decrease in the severity and activity of Graves orbitopathy and improvement in quality of life without serious side effects.

KEYWORDS: Graves' orbitopathy; Graves' disease; Glucocorticoids; Methylprednisolone; Doxycycline.

ANTECEDENTES

La orbitopatía de Graves es un trastorno que afecta la agudeza visual, las órbitas y todo su contenido (músculos, grasa y nervio óptico), es un proceso inflamatorio, de origen autoinmunitario de tipo órgano-específico, se considera la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, pero también se manifiesta en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario (tiroiditis de Hashimoto) o sin anormalidades tiroideas aparentes (orbitopatía de Graves eutiroidea).[1]

La orbitopatía de Graves es una enfermedad que repercute en la calidad de vida, es una amenaza para la visión, desfigura, afecta la vida laboral y causa grandes costos indirectos y directos a los sistemas de salud y contra la que hay opciones terapéuticas limitadas con eficacia variable; acciones preventivas, como dejar de fumar o el mantenimiento de eutiroidismo, pueden, en cierta medida, prevenir la progresión de las formas leves a moderadas y severa.[2,3]

La orbitopatía de Graves sigue un curso bifásico, con una fase progresiva o activa que dura de 6 a 18 meses, seguida de una fase estable o inactiva, a este patrón se le conoce como curva de evolución de Rundle.[3,4]

Epidemiología

La incidencia de la orbitopatía de Graves en población general se estima en 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 habitantes al año; con prevalencia estimada del 0.25%, varía según la población, entre el 30 y el 60% de los pacientes con enfermedad de Graves tienen orbitopatía de Graves clínicamente aparente y se estima un daño ocular subclínico hasta en el 70%, donde la resonancia magnética o la tomografía computada revelan la afección; la edad de manifestación tiene un pico bimodal, en hombres es de 40-44 años y de 60-64 años, en mujeres es de 45-49 años y de 65-69 años y los hombres parecen tener una forma más severa que las mujeres.[5,6]

Aproximadamente del 3 al 5% de los pacientes con orbitopatía de Graves tienen una enfermedad grave que supone una amenaza para la visión (ceguera) por generar neuropatía óptica compresiva, del 4 al 6% la orbitopatía de Graves puede ser asimétrica.[4,5,7]

La enfermedad de Graves y orbitopatía de Graves tienen una causa común, independientemente de cuál ocurra primero, la otra se manifiesta en el 80% en alrededor de los 18 meses posteriores, entre un 5 y 10% (o más) de los pacientes no tienen enfermedad de Graves al momento del

diagnóstico de la orbitopatía de Graves, pero sí otra enfermedad tiroidea autoinmunitaria.[2]

Factores de riesgo

Fumar es el factor de riesgo más importante para la aparición o empeoramiento de la orbitopatía de Graves, los fumadores tienen menor respuesta a la profilaxis con esteroides y la progresión de la orbitopatía de Graves es más severa. También el hipertiroidismo y el hipotiroidismo se han encontrado asociados con mayor riesgo de aparición o deterioro de la orbitopatía de Graves.[7,8,9]

Cuadro clínico

Las características clínicas más comunes son la retracción del párpado superior, proptosis, edema, eritema de los tejidos periorbital, conjuntivas y párpados, dolor de intensidad variable a la movilización ocular, inflamación y ulceración de la córnea hasta la ceguera en casos severos por afectación del nervio óptico.[1,5]

Fisiopatología

Los investigadores han postulado que el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el punto blanco de la autoinmunidad en la órbita y que su reconocimiento por un anticuerpo antirreceptor de TSH explica la relación entre el hipertiroidismo y la orbitopatía de Graves, por eso hay una correlación positiva entre las concentraciones de esos anticuerpos y la severidad clínica de la orbitopatía de Graves, así como la respuesta al tratamiento.[2,7,10]

Los fibroblastos orbitales participan en el proceso autoinmunitario, estas células expresan CD40, una proteína coestimuladora presente en la superficie de macrófagos, linfocitos y tirocitos, las células T CD4 expresan el ligando CD40 que activa directamente a los fibroblastos, como resultado éstos proliferan y producen concentraciones elevadas de interleucinas 1 y 6, interferón y prostaglandinas E2, generando inflamación, aumento de la síntesis de ácido hialurónico y diferenciación de células B con mayor producción de autoanticuerpos.[2]

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) puede ser otro autoantígeno importante, se ha observado que los fibroblastos orbitales en pacientes con la enfermedad expresan concentraciones más altas de IGF-1 de lo normal.[11]

En conclusión, podemos decir que la orbitopatía de Graves inicia con la acción de linfocitos T autorreactivos contra antígenos compartidos por la tiroides y la órbita, desencadenando la secreción de citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos, expansión del tejido adiposo y síntesis de glucosaminoglicanos por los fibroblastos.[7]

Tratamiento

El manejo óptimo de la orbitopatía de Graves requiere un enfoque coordinado y en todos los casos la eliminación y control de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad, como el tabaquismo y la disfunción tiroidea; los pacientes hipertiroideos o hipotiroideos deberán recibir tratamiento para restaurar el estado eutiroideo.[12,13]

El tratamiento farmacológico es reservado a estadios clínicos de moderados a severos y activos. Los esteroides se han prescrito ampliamente, ya que disminuyen la inflamación al bloquear la quimiotaxis de leucocitos, liberación de citocinas y reducción en la síntesis de glucosaminoglicanos por los fibroblastos.[1]

El tratamiento inmunosupresor con terapia biológica es eficaz en la fase activa para limitar las consecuencias destructivas de la cascada inmunitaria, hoy día se carece de evidencia respecto

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764

a su eficacia y seguridad, además, son fármacos de alto costo; la cirugía puede considerarse para la mejoría funcional y estética, pero cuando hay orbitopatía de Graves activa y severa y amenaza la visión, la cirugía es la terapia de primera linea.[14,15,16]

Se han realizado diferentes escalas de graduación de actividad y severidad de la orbitopatía de Graves para homogeneizar criterios y estandarizar terapias. La escala más utilizada es la CAS (escala de actividad clínica; *Clinical Activity Score*). Los pacientes con CAS > 3/7 suponen una enfermedad ocular activa y son los que más se benefician en recibir terapia con esteroide o inmunosupresor. [17,18]

El Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) define a la enfermedad como leve cuando existe mínima inflamación de los párpados, retracción palpebral, con muy poca o sin disfunción de los músculos extraoculares, cuyo manejo es conservador. La enfermedad moderada a severa implica una forma activa, con o sin disfunción de la movilidad ocular, con diplopía, inflamación de los tejidos periorbitales y proptosis significativa (> 25 mm); en estos casos, se requiere tratamiento con glucocorticoides IV como primera línea. Se considera enfermedad severa cuando hay amenaza de pérdida de la visión secundaria a neuropatía óptica o exposición corneal que resulta en rotura o ulceración de la misma, la intervención quirúrgica en estos casos es el tratamiento ideal.[1,15]

Por tanto, el tratamiento de la orbitopatía de Graves dependerá del nivel de actividad y la severidad de la misma. Si bien las etapas leves solo requieren medidas locales que incluyen lubricación y medidas antiedema, las etapas moderadas a severas y activas requieren tratamiento sistémico, principalmente antiinflamatorio, como glucocorticoides IV.[19]

La inyección retrobulbar de esteroides implica más riesgo que beneficio en el tratamiento de la orbitopatía de Graves, por lo que no está indicada.[20]

Según el EUGOGO los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. Se recomienda metilprednisolona intravenosa a dosis acumuladas menores a 8 g, con efectos adversos leves y menores al 8% y se considera una terapia segura.[5]

La terapia con glucocorticoides por vía intravenosa tiene efectos adversos menores, produce mejoría rápida, significativa y sostenida de la agudeza visual, actividad y calidad de vida, además de disminuir los títulos de anticuerpo contra el receptor de TSH. La respuesta al tratamiento puede observarse entre una y dos semanas del primer pulso de esteroides IV, a dosis acumulada de metilprednisolona entre 5 y 8 gramos.[16]

Los corticoides orales (prednisona) se han prescrito en el tratamiento de la orbitopatía de Graves; sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la vía endovenosa es más efectiva a dosis acumulativa de 2 a 8 g de metilprednisolona. Las dos vías de administración se han evaluado y comparado en diferentes estudios, encontrando que metilprednisolona IV tiene mayor eficacia, mejora la calidad de vida, implica menos necesidad de cirugía posterior a la fase activa y tiene menos efectos adversos, como síndrome de Cushing, hipertensión, osteoporosis, insuficiencia adrenal, hirsutismo y depresión, observados con más frecuencia con esteroides por vía oral. La hepatotoxicidad severa parece ser dosis-dependiente con dosis acumuladas mayores a 8 g de metilprednisolona, también se han mencionado eventos cerebrovasculares o cardiovasculares, encefalitis viral y alteración de las pruebas de función hepática, por lo que se sugiere la búsqueda intencionada de infeccio-

nes virales crónicas y daño hepático antes del inicio de la terapia y su seguimiento durante el tratamiento.[21-24]

El tratamiento con glucocorticoides IV tiene mayor tasa de eficacia que la vía oral (71 *vs* 51%), es mejor tolerado y causa pocos efectos adversos, con dosis acumulada de metilprednisolona IV entre 6 y 8 g que con prednisona VO 100 mg iniciales con reducción de 10 mg por semana, durante 12 semanas; en un estudio se reporta tasa de disminución global de la orbitopatía de Graves de hasta un 52% con dosis acumulada de 7.45 g de metilprednisolona y con dosis de 10.2 g de metilprednisolona hasta un 75%. El tratamiento con glucocorticoides debe darse con monitoreo de la función hepática y de otros efectos adversos, como: hiperglucemia, hipertensión arterial, anormalidades electrolíticas, efectos gástricos e infección.[5,14,25]

En México hay reportes de ensayos clínicos cortos con dosis acumulada de 8 g de metilprednisolona, con tasas de respuesta clínica variable; en el Centro Médico La Raza se realizó un estudio retrospectivo con dosis acumulada 8 g de metilprednisolona en 14 semanas logrando alivio clínico de la orbitopatía de Graves en un 62% de los pacientes.[26]

Por tanto, podemos decir hoy día que en pacientes con orbitopatía de Graves activa moderada a severa, la administración de metilprednisolona intravenosa en dosis acumuladas menores a 8 g es el tratamiento de elección con efectos adversos mínimos. La limitación de la administración de metilprednisolona intravenosa es que del 20 al 30% de los pacientes responden escasamente o no responden y que del 10 al 20% muestran recurrencia tras el término del tratamiento.[17,27]

Se han estudiado otras terapias para el tratamiento o prevención de la recurrencia de la orbitopatía de Graves después de la suspensión de la terapia con glucocorticoides (ciclosporina, azatioprina, análogos de somatostatina) sin mostrar eficacia significativa.[20,28] Sin embargo, en series de casos el anticuerpo monoclonal rituximab ha mostrado disminución de la actividad clínica (CAS), pero debido a sus efectos adversos y alto costo, su administración se limita a estudios clínicos.[29,30]

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes no están satisfechos con los resultados del tratamiento médico y la cirugía de rehabilitación se necesita con frecuencia para exoftalmos residuales, alteración de la motilidad ocular o mala posición del párpado, ésta debe realizarse después de seis meses en que la orbitopatía de Graves ha permanecido inactiva.[14,25]

Otra opción terapéutica es la radioterapia orbitaria que en pacientes con actividad clínica moderada a severa ha mostrado resultados positivos en la mejoría de la función y disminución de la progresión de la enfermedad. Se administra una dosis acumulada de 20 Gy por ojo en 10 sesiones a lo largo de dos semanas, o incluso una dosis acumulada de 10 Gy. Al compararse la radioterapia con glucocorticoides orales las tasas de eficacia fueron similares (50% aproximadamente). La radioterapia debe evitarse en pacientes con retinopatía diabética o hipertensión severa (por posible daño adicional a la retina).[1,17,31,32]

La doxiciclina es un antibiótico semisintético, a dosis subantimicrobiana (40-50 mg/d), administrada por vía oral durante 2 a 16 semanas, muestra fuerte acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Los datos de ensayos clínicos demostraron que fue eficaz en la moderación de la inflamación en una variedad de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la rosácea y periodontitis y se observaron pocos efectos secundarios menores (eventos gastrointestinales y

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764

fotosensibilidad). Su actividad antiinflamatoria puede estar relacionada con su capacidad de inhibir muchos factores de citocinas, incluida la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y metaloproteasas de la matriz, y de disminuir el nivel de infiltración de células inflamatorias y de linfocitos B. Debido a que estas citocinas y respuestas inflamatorias también se observan en los pacientes con orbitopatía de Graves activa, con esta hipótesis se investigó la eficacia y seguridad de la doxiciclina en dosis subantimicrobiana en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. A la fecha solo existe un estudio de origen chino que evaluó esta hipótesis, encontrando que la doxiciclina en dosis subantimicrobiana fue bien tolerada, ningún paciente abandonó el estudio debido a eventos adversos relacionados con el fármaco, dos pacientes informaron molestias gástricas leves a las 12 semanas, que desaparecieron cuando terminó el tratamiento. No se reportaron casos de vaginitis o fotosensibilidad. El peso corporal y la presión arterial se mantuvieron estables durante el estudio clínico, los autores concluyeron que la doxiciclina a dosis subantimicrobiana parece ser eficaz y segura en el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, ya que el 61.5% del total de los pacientes mostraron mejoría global en cuanto a calidad de vida, apariencia y movilidad ocular y disminución de la inflamación, este hallazgo puede sugerir un nuevo agente terapéutico prometedor contra la orbitopatía de Graves activa.[33]

El objetivo general de este estudio fue evaluar la eficacia de un esquema acumulado de 8 gramos de metilprednisolona combinada con 50 mg al día de doxiciclina vía oral durante 12 semanas para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves medida por la escala de actividad clínica de la EUGOGO en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. Los objetivos específicos fueron medir el nivel de disminución de la proptosis a través de la tomografía simple de órbitas antes y después del tratamiento, evaluar la mejoría en la calidad de vida con base en el cuestionario GO-QOL de la EUGOGO antes y después del tratamiento y describir los principales efectos adversos de los medicamentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, abierto, de antes y después, en el que se incluyeron todos los pacientes de la consulta externa del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, con diagnóstico de orbitopatía de Graves con actividad clínica moderada a severa y activa evaluados con la escala de CAS ≥ 3/7 puntos de la EUGOGO, en el periodo del 1 de noviembre de 2016 al 30 de abril de 2017.

Metodología

Consulta inicial: revisión de estudios de laboratorio y solicitudes complementarias necesarios para evaluar la función renal, hepática, metabólica, tiroidea y descartar procesos infecciosos crónicos o agudos, así como tomografía simple de órbitas. Tras cumplir con CAS ≥ 3/7 puntos se envió a valoración oftalmológica.

Consulta subsecuente: revisión de estudios, evaluación clínica tiroidea y ajuste de tratamiento en caso necesario, confirmación o no de orbitopatía de Graves por CAS ≥ 3 puntos, revisión de tomografía simple de órbitas y autorización oftalmológica para la administración de metilprednisolona endovenosa, tras cumplir criterios de inclusión se firmó consentimiento informado y se administró cuestionario de calidad de vida de la EUGOGO 2008 impreso.

Hospitalización inicial: durante el internamiento se solicitaron examen urinario urgente o cualquier otro estudio en caso de contexto clínico infeccioso, perfil bioquímico, renal, hepático y panel viral (VHI, VHB y VHC), todo paciente, al estar eutiroideo, sin proceso infeccioso ni contraindicaciones, recibió 1 g de metilprednisolona en 250 mL de solución fisiológica al 0.9% durante 3 horas, vigilando el estado general y eventos adversos del mismo; al mismo tiempo se administró doxiciclina 50 mg vía oral cada 24 horas; todos los pacientes egresaron 3 horas después de recibir el esteroide IV sin ningún evento adverso, con cita de internamientos cada 15 días para la aplicación de 1 g de metilprednisolona intravenosa hasta completar 8 g y receta para tratamiento con doxiciclina 50 mg vía oral cada 24 horas que recibiría durante 12 semanas. Durante cada pulso de esteroide se solicitaron los mismos estudios, excepto panel viral, en caso de sospecha de infección se solicitó estudio y valoración correspondiente a otras especialidades, se evaluó la escala CAS y, en caso de tener menos de 3 puntos se enviaba a valoración por Oftalmología.

Evaluación final: se llevó a cabo a la semana 15 después de iniciar el tratamiento, se solicitó perfil de función hepática, renal, bioquímico, examen general de orina, perfil tiroideo, tomografía simple de órbita, valoración por oftalmología, aplicación de la escala de actividad clínica y cuestionario de calidad de vida GO-QOL de la EUGOGO 2008 impreso.

Para el análisis estadístico las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar si éstas eran de distribución normal, en caso de ser libres en mediana y rango, las variables cualitativas se reportan en frecuencia y porcentajes, para la comparación de variables normales se utilizó prueba t de Student pareada, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de McNemar, un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 hombres, el promedio de edad fue de 51.06 ± 9.75 años.

Al inicio del estudio ningún paciente tenía infección por virus de hepatitis B, C, y VIH de acuerdo con el panel de serología, así mismo ningún paciente cursaba con uroinfección, sinusitis y neumonía. Entre los antecedentes de importancia, 5 pacientes cursaban con hipertensión arterial sistémica controlada de acuerdo con las guías de JNC VIII, 2 pacientes eran diabéticos tipo 2 en metas de control de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes 2017, 3 pacientes tenían antecedente de tabaquismo, 13 pacientes cursaban con hipertiroidismo primario en tratamiento con tiamazol y solo 2 pacientes tenían hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina; todos los pacientes al inicio del estudio estaban eutiroideos de acuerdo con el perfil tiroideo basal, 5 pacientes recibieron seis meses antes del inicio del estudio tratamiento contra la orbitopatía de Graves con prednisona a dosis variable por un periodo de tres meses. **Figura 1 y Cuadro 1**

La media de evolución de la orbitopatía de Graves fue de 11.46 meses (8-16), la media de evolución de distiroidismo (hipo e hipertiroidismo) fue de 24.93 meses (12-36), la CAS inicial promedio fue de 4 puntos, con mínimo de 3 puntos y máximo de 6, la proptosis inicial fue de 24.66 ± 0.72 mm, en cuanto a la calidad de vida con base en GO-QOL, el puntaje total inicial fue del 26 al 48% (22-28), la subescala visión fue del 14 al 24% (12-18) y la subescala apariencia fue del 14 al 24% (12-18).

En cuanto a los resultados, al final del estudio se obtuvo una disminución media de CAS de 2 puntos ($p < 0.001$) con una mejoría global promedio de CAS del 66.6%, la proptosis final

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764

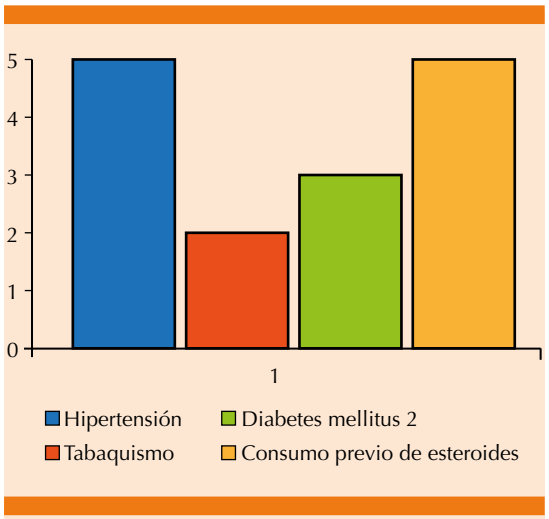

Figura 1. Antecedentes médicos de los pacientes.

Cuadro 1. Características basales de la población (n = 15)

Variable	Núm.
Mujeres	9
Hombres	6
Edad (años)	51.06 ± 9.75
Antecedente de diabetes mellitus	2
Antecedente de hipertensión arterial	5
Antecedente de hipotiroidismo	2
Antecedente de hipertiroidismo	13
Exfumador	3
Tiempo de evolución de orbitopatía de Graves (meses)	11.46 (8-16)
Tiempo de evolución de distiroidismo (hipo-hipertiroidismo) [meses]	24.93 (12-36)
Antecedente de más de 6 meses de tratamiento con prednisona oral	5
Infección por HIV, hepatitis B y C	0
Eutiroidismo al inicio del tratamiento	15

fue de 23.53 ± 1.24 mm (p = 0.002), la media de disminución de proptosis fue de 1 mm, con mínimo de 1 mm y máximo de 3 mm, la media de GO-QOL total final fue de 40%/48% (p < 0.001), intervalo de 28-44%, GO-QOL de la subescala visión la media final fue de 21%/24% (p < 0.001), intervalo del 14-28%, y en la subescala apariencia la media final fue de 18%/24% (p < 0.001), intervalo de14-21%, a mayor porcentaje, mejor calidad de vida.

En cuanto a los efectos adversos relacionados con el esteroide, ningún paciente tuvo inmunosupresión, hipertensión arterial sistémica (> 140/90 mmHg) o hepatotoxicidad, 4 (26.6%) pacientes tuvieron hiperglucemia aislada (p = 0.03), un paciente en la semana 4, otro en la semana 6 y dos pacientes en la semana 8 de tratamiento, con concentraciones de glucosa entre 143 y 154 mg/dL, sin cumplir criterios para estado hiperosmolar o cetoacidosis, sin requerir administración de insulina o normoglucemiantes; al final del estudio todos estos pacientes tuvieron normalización de la glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada en rangos normales. Dos pacientes tuvieron uroinfección (p = 0.14) por urocultivo positivo para *E. coli*, ambos pacientes en la semana 10 de tratamiento; al final del tratamiento antibiótico mostraron urocultivo negativo, 2/15 pacientes tuvieron sinusitis (p = 0.14) por radiología de senos paranasales y valoración por otorrinolaringología, una paciente la manifestó en la semana 4 y la segunda paciente en la semana 6 de tratamiento; al final del tratamiento antibiótico no mostraban datos de infección por clínica; no se observó ningún otro evento relacionado con la administración de esteroides. En cuanto a eventos adversos por doxiciclina, de los observados con más frecuencia y referidos, ningún paciente tuvo náuseas, vómito, fotosensibilidad o vaginitis. **Figura 2**

Nueve de 15 pacientes recibieron dosis acumulada de 8 g de metilprednisolona, 3 pacientes recibieron un total de 5 g de metilprednisolona y 3 pacientes recibieron un total de 7 g de metilprednisolona por haber logrado inactivación de la orbitopatía de Graves. Al final, un paciente del sexo masculino fue enviado a radioterapia

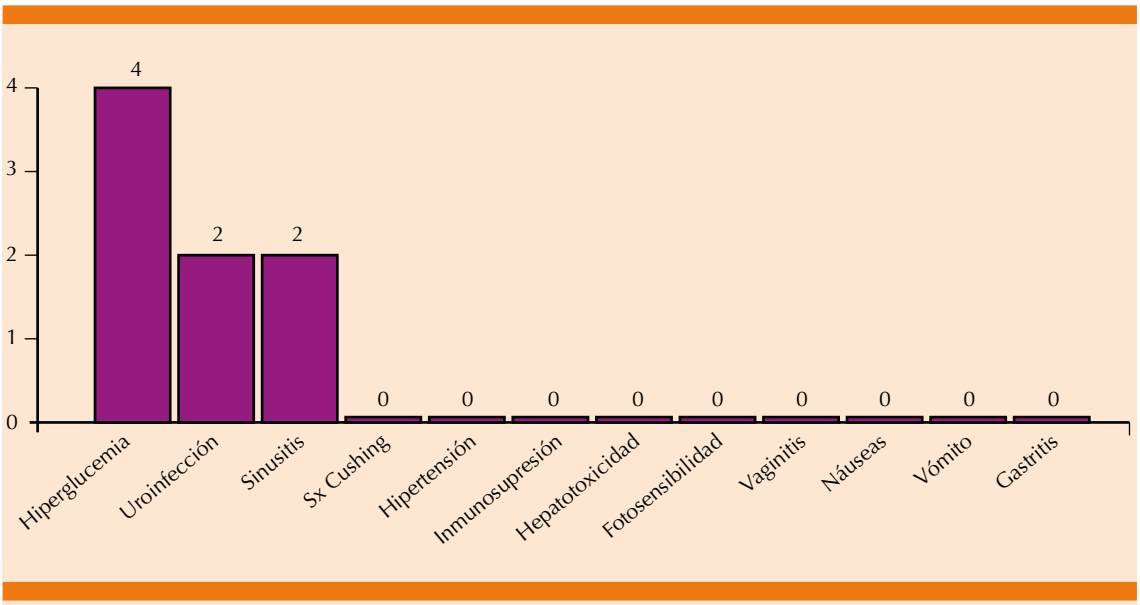

Figura 2. Efectos secundarios.
[a] p = 0.03; [b] p = 0.14.

de órbita y una paciente fue enviada a cirugía de órbita por persistir con actividad clínica de la orbitopatía de Graves.

DISCUSIÓN

Por ser un problema que afecta la calidad de vida, la orbitopatía de Graves genera frustración, aislamiento social, deserción e incapacidad laboral y depresión, implica riesgo de pérdida de visión en caso de no recibir un tratamiento adecuado y oportuno.[2,3] La orbitopatía de Graves afecta principalmente a personas con enfermedad de Graves; en nuestro trabajo observamos mayor incidencia en pacientes con hipertiroidismo (13/15 pacientes) y en mujeres (60%), como se describe en la bibliografía mundial, lo que hace suponer que las mujeres son más propensas a padecer esta enfermedad.

Hoy día no existen estudios a nivel mundial y nacional que evalúen la eficacia de la terapia combinada con estos fármacos en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, por eso en este trabajo pretendimos encontrar una nueva combinación de terapia para mejorar las tasas de éxito y evitar el daño visual irreversible que conllevaría problemas sociales, familiares, laborales y económicos. Estos fármacos son de fácil acceso y bajo costo en cualquier nivel de salud.

El tratamiento farmacológico se reserva a estadios clínicos de moderado a severo y activos.[1] El tratamiento con metilprednisolona IV es mejor tolerado y conlleva riesgo bajo de eventos adversos leves, tasas de éxito y de mejoría de incluso un 52% con dosis de 7.45 g de metilprednisolona. La EUGOGO reporta tasas de eficacia de hasta un 71% con dosis menores a 8 g de metilprednisolona, otros reportan mejoría hasta en el 75% con dosis acumulada de 10 g; en México hay reportes de ensayos clínicos cortos con dosis acumulada de 8 gr de metilprednisolona en 14 semanas logrando una mejoría clínica en el 62%.[14,26]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764

La doxiciclina, a dosis subantimicrobiana de 50 mg al día durante 12 semanas, parece ser eficaz y segura en el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, con mejoría global del 61.5% a las 24 semanas de inicio del tratamiento, según se muestra en un estudio realizado en China.[33]

Al final en nuestro trabajo logramos una mejoría global del 66.6%, un poco mayor al porcentaje reportado con la doxiciclina en monoterapia, pero inferior al reportado por la EUGOGO de hasta un 71%. La mejoría mostrada con la doxiciclina en el estudio chino se determinó a las 24 semanas de iniciar el tratamiento, en nuestro estudio fue a las 15 semanas de inicio, lo que hace suponer que el efecto de la doxiciclina es a largo plazo y sería importante una segunda evaluación a las 24 semanas.

En cuanto a disminución de proptosis y calidad de vida global, subescala visión y apariencia, los resultados finales fueron estadísticamente significativos, similar a lo reportado por la EUGOGO, contrario al estudio de China en el que no encontraron beneficio ni significación estadística en disminución de proptosis y mejoría de la calidad de vida en la subescala visión.

En este trabajo los efectos adversos observados por la metilprednisolona fueron hiperglucemias, sinusitis y uroinfección, sin ser estadísticamente significativas ni implicar riesgo mayor para la vida; en cuanto a la doxiciclina no se observó ningún evento adverso.

CONCLUSIONES

No se logró el objetivo de la mejoría en la escala de actividad clínica (CAS) mayor al 75% con la terapia dual; sin embargo, no fue inferior a lo reportado en otros países; tuvimos una mejoría global en la escala CAS del 66.6%, con significación estadística en todos los parámetros de calidad de vida, proptosis y escala CAS. **Cuadro 2**

El tratamiento demostró seguridad, en cuanto a efectos adversos, no hubo hepatotoxicidad, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, infecciones, síndrome de Cushing exógeno clínico en ninguno de los casos. Sin embargo, sí observamos hiperglucemia aislada en cuatro pacientes sin cumplir criterio de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar, por lo que debe hacerse seguimiento estrecho para monitoreo glucémico e inicio de tratamiento oportuno en caso necesario; al final del estudio todos estos pacientes tuvieron normalización de la glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada en rangos de normalidad; dos pacientes manifestaron sinusitis y dos uroinfección por *E. coli* que se curaron con tratamiento antibiótico. En cuanto a la doxiciclina, no se reportaron eventos adversos.

Cuadro 2. Resultados finales

Características	Basales n (intervalo) ± DE	Finales n (intervalo) ± DE	p
CAS	4.33 ± 0.89	2.46 ± 1.24	< 0.001
Proptosis (mm)	24.66 ± 0.72	23.53 ± 1.24	< 0.002
Índice puntaje total GO-QoL	26 (22-28)	40 (28-44)	< 0.001
GO-QoL visión	14 (12-18)	21 (14-28)	< 0.001
GO-QoL apariencia	14 (12-18)	18 (14-21)	< 0.001

CAS: escala de actividad clínica.

Se necesitan más estudios a mayor escala para seguir evaluando la eficacia y seguridad de esta terapia dual.

REFERENCIAS

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcoccie C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008; 158: 273-285. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
2. Lazarus J. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 273-279. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
3. Rundle FF, Wilson CV. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplejia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci 1945; 5 (3-4): 177-194.
4. Hales B, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. Q J Med 1960; 29: 113-126.
5. Beleslin BN, Ciric J, Zarkovic M, Stojkovic M, Savic S, Knezevic M, et al. Efficacy and safety of combined parenteral and oral steroid therapy in Graves' orbitopathy. Hormones 2014; 13 (2): 222-228. doi: 10.1007/BF03401336.
6. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. N Engl J Med 2010; 362 (8): 726-738. doi: 10.1056/NEJMra0905750.
7. Stan M, Bahn R. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2012; 20 (7): 776-783. doi: 10.1089/thy.2010.1634.
8. Tollstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? Eur J Endocrinol 1994; 130: 494-497. doi: 10.1530/eje.0.1300494.
9. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79 (2): 542-546. doi: 10.1210/jcem.79.2.7913934.
10. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 612-618. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02143.x.
11. Salvi M, Campi I. Medical therapy of Graves' orbitopathy. Horm Metab Res 2015; 47: 779-788. doi: 10.1055/s-0035-1554721.
12. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidismand other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thoroid 2011; 21 (6): 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
13. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Silvelli P, Pientanida E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (3): 1333-1337. doi: 10.1210/jc.2009-2130
14. Bartalena L, Krassas G, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy, J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (12): 4454-4463. doi: 10.1210/jc.2012-2389
15. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 229-248. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.007.
16. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (9): 5234-5240. doi: 10.1210/jc.2005-0148.
17. Hidalgo S. Patogenia y tratamiento médico de la orbitopatía de Graves. Rev Med Clin Condes 2010; 21 (6): 930-934.
18. Belzunce M, Garcia G. Thyroid ophthalmopathy: clinical activity determination of thyroid ophthalmopathy as a prognostic factor of inmunosupressive treatment response. Arch Soc Esp Oftalmol 2005; 80 (12): 705-12. doi: 10.4321/s0365-66912005001200005.
19. Alhambra M, Gálvez M, Moreno P, Prior I, Muñoz C, López B, et al. Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy. Endocrinología y Nutrición 2013; 60 (1): 10-14. DOI: 10.1016/j.endoen.2013.01.007.
20. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. Br J Ophthalmol 2004; 88 (11): 1380-1386. doi: 10.1136/bjo.2004.046193.
21. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (2): 320-332. doi: 10.1210/jc.2010-1962.
22. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 2001; 24 (3): 152-158. doi: 10.1007/BF03343835.
23. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2007; 17 (4): 357-362. doi: 10.1089/thy.2006.0267.
24. Bahn R. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? Thyroid 2012; 22: 1-2. doi: 10.1089/thy.2012.2201.ed.
25. Stan MN, Garrity JA and Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. Med Clin North Am 2012; 96 (2): 311-328. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007.

26. Luna MG, Gómez LG. Respuesta clínica con 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas en pacientes con orbitopatía de grave (tesis de especialidad). México: Hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza; 2015.

27. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijilsma WR et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately to severe Graves' orbitopathy: a prospective randomized, placebo-controlled study. Eur J Endocrinol 2008; 158: 229-237. doi: 10.1530/EJE-07-0558.

28. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (12): 5910-5915. doi: 10.1210/jc.2004-0697.

29. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (12): 4817-4824. doi: 10.1210/jc.2006-1105.

30. Fassi D, Banga JP, Gilbert JA. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. Clin Exp Immunol. 2009;130:252-258.

31. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Kahill KV, Custer PL, et al. Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2008; 115 (2): 398-409. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.028.

32. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (6): 1999-2007. doi: 10.1210/jc.2013-3919.

33. Lin M, Mao Y, Ai S, Liu g, Zhang J, Yan J, et al. Efficacy of subantimicrobial dose doxycycline for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. Int J Endocrinol 2015; 2015: 1-8. doi: 10.1155/2015/285698.

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 original
Med Int Méx 2022; 38 (3): 550-559.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6892

Patrones clínicos, bioquímicos y tomográficos en pacientes con COVID-19 asociados con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México

Clinical, biochemical and tomographic patterns in COVID-19 patients associated with requirement of invasive ventilation and mortality in a tertiary care center in Mexico City.

Gustavo De la Peña-Sosa,[1] Alfonso Gulías-Herrero,[1] Paloma Almeda-Valdés[2]

Resumen

OBJETIVO: Describir los factores asociados con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en pacientes con COVID-19 en un centro de tercer nivel de la Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal que incluyó pacientes consecutivos con COVID-19 del 18 de marzo al 30 de julio de 2020.

RESULTADOS: Se analizaron 946 pacientes. La mediana de edad fue de 53 años (rango intercuartil 44-53), el 64% eran hombres y el 22.2% requirió ventilación mecánica invasiva. La mortalidad general fue del 23.3% y del 50% en la unidad de cuidados intensivos. En el análisis de regresión logística, un patrón tomográfico grave (odds ratio [OR] 23.8, intervalo de confianza del 95% [IC95%] 6.9-81.3), troponina I > 20 pg/mL (OR 7.1, IC95% 3.9-12.9) e hiperglucemia (> 180 mg/dL) al ingreso (OR 2.8, IC95% 1.6-4.8) se asociaron con requerimiento de ventilación mecánica invasiva ($p < 0.001$). Un patrón tomográfico grave (OR 18.6, IC95% 2.5-138.7), troponina I > 20 pg/mL (OR 4.9, IC95% 3.2-7.4), edad entre 44 y 64 años (OR 2.7, IC95% 1.7-4.1), edad igual o mayor de 65 años (OR 2.9, IC95% 1.7-5.0), hiperglucemia (OR 1.9, IC95% 1.2-3.2) y el sexo masculino (OR 1.6, IC95% 1.1-2.4) se asociaron con incremento en la mortalidad ($p < 0.001$).

CONCLUSIONES: Un patrón tomográfico grave, elevación de troponina I y la hipertrigliceridemia al ingreso hospitalario se asocian con requerimiento de ventilación mecánica invasiva e incremento de mortalidad por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Coronavirus; COVID-19; mortalidad; ventilación mecánica; México.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the factors associated with the requirement of invasive mechanical ventilation (IMV) and mortality in COVID-19 patients diagnosed in a tertiary-care center in Mexico City.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was done including consecutive patients with COVID-19 from March 18 to July 30, 2020.

[1] Departamento de Medicina Interna.
[2] Departamento de Endocrinología y Metabolismo.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

Recibido: 19 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de diciembre 2021

Correspondencia
Paloma Almeda Valdés
paloma.almedav@incmnsz.mx

Este artículo debe citarse como: De la Peña-Sosa G, Gulías-Herrero A, Almeda-Valdés P. Patrones clínicos, bioquímicos y tomográficos en pacientes con COVID-19 asociados con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. Med Int Méx 2022; 38 (3): 550-559.

RESULTS: Nine hundred forty-six patients were analyzed. The median age was 53 years (interquartile range, 44-53), 64% men, and 22.2% received invasive mechanical ventilation. The overall mortality was 23.3%, and 50% in the intensive care unit. In the logistic regression analysis, a severe tomographic pattern (STP) (odds ratio [OR] 23.8, 95% confidence interval [95% CI] 6.9-81.3), troponin I > 20 pg/mL (OR 7.1, 95% CI 3.9-12.9) and hyperglycemia (> 180 mg/dL) at admission (OR 2.8, 95% CI 1.6-4.8) were associated with requirement of IMV ($p < 0.001$). A severe tomographic pattern (OR 18.6, 95% CI 2.5-138.7), troponin I > 20 pg/mL (OR 4.9, 95% CI 3.2-7.4), age between 44-64 years (OR 2.7, 95% CI 1.7-4.1), age ≥ 65 years (OR 2.9, 95% CI 1.7-5.0), hyperglycemia (OR 1.9, 95% CI 1.2-3.2) and male sex (OR 1.6, 95% CI 1.1-2.4) increased mortality ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: A severe tomographic pattern, high troponin I, and hyperglycemia at admission were associated with invasive mechanical ventilation requirement and increased mortality due to COVID-19.

KEYWORDS: Coronavirus; COVID-2019; Mortality; Mechanical ventilation; Mexico.

ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) es una nueva enfermedad respiratoria que se identificó por primera vez en China y ahora está esparcida en todo el mundo.[1] El virus conocido actualmente como el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés), fue nombrado SARS-CoV-2, por sus similitudes con el SARS coronavirus (SARS-CoV). El 11 de marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada pandemia.[2]

De todas las infecciones por COVID-19, la mayoría de los pacientes tendrán formas de manifestación leves o moderadas; sin embargo, aproximadamente el 15% progresarán hacia una neumonía grave y el 5% a la larga padecerá síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).[3,4] La mortalidad en todo el mundo se reporta en un 2-3%;[3] sin embargo, estos números en México son más altos.[5,6]

Desde el comienzo de la pandemia, se ha intentado analizar los factores de riesgo que pudieran desencadenar desenlaces menos favorables por COVID-19. En Estados Unidos, por ejemplo, más del 70% de los pacientes hospitalizados tenían más de una comorbilidad, como obesidad, hipertensión arterial o diabetes.[7,8] En un metanálisis realizado en China, que incluyó a 76,993 pacientes, se encontraron de manera frecuente los siguientes determinantes asociados con necesidad de hospitalización en los pacientes con SARS-CoV-2: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).[3]

Estos factores se han explorado parcialmente en México, arrojando resultados similares a la epidemiología en otros países.[5,6] Sin embargo, factores aislados como la hiperglucemia independiente del diagnóstico de diabetes, la hipertrigliceridemia y la elevación de biomarcadores cardiacos no se han analizado a fondo en la población mexicana.

Este trabajo tiene el objetivo de analizar la prevalencia de comorbilidades metabólicas y alteraciones bioquímicas, su asociación con

manifestaciones graves de la enfermedad y desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y transversal realizado en un centro de atención de tercer nivel. La inclusión de pacientes se realizó con método de muestreo no probabilístico, simple y consecutivo. Se incluyeron pacientes con COVID-19 diagnosticados entre el 18 de marzo y el 30 de julio de 2020. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de SARS-CoV-2 se realizaron por medio de hisopados naso-orofaríngeos. Se excluyeron los pacientes sin infección por SARS-CoV-2, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, inmunodeficiencias primarias, enfermedades reumatológicas y cáncer activo en el momento de la hospitalización. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación-Comité de Ética en Investigación.

Se obtuvieron diferentes variables clínicas y demográficas de las historias clínicas del expediente electrónico. Las variables bioquímicas incluyeron hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), albúmina, triglicéridos y troponina I. Los valores de corte para las variables glucosa, triglicéridos, troponina I, cuando se aplicaron, fueron los ya asociados con efectos adversos conocidos.[9-12] Los desenlaces incluyeron requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad.

Las diferencias se evaluaron mediante la prueba χ^2, la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según el caso. Para determinar los factores asociados con la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mortalidad se consideraron la edad, las comorbilidades y variables bioquímicas. Los pacientes se dividieron en tres categorías de edad: de 18 a 43, de 44 a 64 y de 65 años o más. Se calculó la razón de momios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% para estimar la asociación entre las diferentes variables con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad. Se realizaron análisis de regresión logística para evaluar la contribución de las variables asociadas con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad. Un valor de p bilateral menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con el paquete SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 1115 pacientes hospitalizados; después de la aplicación de los criterios de exclusión, 946 pacientes quedaron para el análisis. Sesenta y cuatro por ciento (n = 606) de los pacientes hospitalizados eran hombres, la mediana de edad fue de 53 años (RIC 44-53, edad mínima de 18 y máxima de 90 años). Las características clínicas y bioquímicas de la población incluida se muestran en el **Cuadro 1**.

Relacionado con las comorbilidades, el 45.3% de los pacientes tenía obesidad y un 38.9% sobrepeso, un 28.9% tenía el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, el 31.6% hipertensión arterial, el 8.6% enfermedad cardiovascular, un 3.4% enfermedad renal crónica, el 1.6% EPOC, el 1.1% asma bronquial y un 0.6% cirrosis hepática; el 20% de los pacientes reportó tabaquismo activo.

En la tomografía axial computada simple de tórax, el 57.4% (n = 543) mostraron un patrón tomográfico grave (más del 50% de afectación pulmonar), el 36% (n = 341) tuvieron un patrón moderado (20-50% de afectación pulmonar) y

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6892

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 (n = 946)

Hombres	606 (64.1)
Mujeres	340 (35.9)
Edad, años	53 (44-53)
Peso, kilogramos	80 (70-90)
Altura, metros	1.65 (1.57-1.7)
IMC, kg/m^2	29.3 (26.4-32.7)
Hemoglobina, g/dL	15.3 (14.2-16.3)
Leucocitos, x mL	8300 (6100-11300)
Neutrófilos, x mL	6878.8 (4721-9864)
Linfocitos, x mL	758.7 (534-1036)
Plaquetas, K/uL	226.5 (183-292)
ALT, U/L	35.4 (24.1-54.1)
AST, U/L	42.2 (29.8-61)
Albúmina, g/dL	3.68 (3.3-4.01)
Glucosa, mg/dL	126 (107-181)
BUN, mg/dL	16.1 (11.6-24.1)
Creatinina, mg/dL	0.93 (0.77-1.17)
Triglicéridos, mg/dL	149 (115.5-200)
Troponina I, pg/mL	5.5 (3.3-12.9)

Información expresada como mediana y rango intercuartil. IMC: índice de masa corporal; mmHg: milímetros de mercurio; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; kg: kilogramos; g: gramos; mg: miligramos; pg: picogramos; ng: nanogramos; m: metros; L: litros; dL: decilitros; mL: mililitros; U: unidades; K/uL; miles por mililitro cúbico.

solamente el 6.6% (n = 62) mostraron un patrón leve (menos del 20% de afectación pulmonar).

Del total de la población, el 42.3% (n = 400) tuvieron requerimiento de ventilación mecánica invasiva; sin embargo, solamente el 22.2% (n = 210) fueron admitidos en la UCI para recibir ventilación mecánica invasiva, esto debido a varios factores, principalmente la poca disponibilidad de camas hospitalarias y por decisión del propio paciente. La mortalidad global fue del 23.3% (n = 220) y la mortalidad dentro de la UCI fue del 50%.

Se encontró asociación entre el patrón tomográfico grave y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con OR de 23.8 [6.9-81.3], p < 0.001). Además, el patrón tomográfico grave se asoció con mortalidad (OR 18.6 [2.5-138.7], p < 0.001).

En el análisis por subgrupos de edad, el 25.2% de los pacientes se encontraron dentro del grupo de menos de 44 años, el 51.6% en el grupo de 44 a 64 años y el 23.3% en el grupo de 65 años y más. De este último grupo, el 51.8% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva (OR 2.0 [1.4-2.9], p < 0.001), el 41.2% de los pacientes en el grupo de 44 a 64 años requirió ventilación mecánica invasiva, sin conferir un riesgo estadísticamente significativo (OR 1.3 [0.9-1.8]). Por último, solo el 34.5% de los pacientes menores de 44 años requirió ventilación mecánica invasiva.

El sexo resultó determinante para la mortalidad, ya que los hombres tuvieron estadísticamente mayor mortalidad (75 *vs* 25%, p < 0.001). Los pacientes que fallecieron eran mayores en edad (61 *vs* 52 años, p < 0.001). El grupo de 65 años y más tuvo la mortalidad más alta (40%; OR 3.8 [2.4-6], p < 0.001), seguido del grupo de 44 a 64 años (19.9%; OR 2.5 [1.6-3.8], p < 0.001). La menor mortalidad se observó en el grupo de menores de 44 años (14.7%).

En cuanto a las comorbilidades metabólicas, el índice de masa corporal (IMC) no fue diferente entre los pacientes que fallecieron o supervivieron (29.4 *vs* 29.2 kg/m2, p = 0.78). El análisis de acuerdo con la presencia o ausencia de las siguientes variables metabólicas: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, hiperglucemia a la admisión (> 180 mg/dL) independiente del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) y elevación de la troponina I (> 20 pg/mL) se muestra en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Factores clínicos y bioquímicos de acuerdo con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad

Variables		Mortalidad			Ventilación mecánica invasiva		
		Sí	No	p	Sí	No	p
Obesidad	Sí	103 (24)	326 (76)	0.617	195 (45.5)	234 (54.5)	0.04
	No	117 (22.6)	400 (77.4)		202 (39.1)	315 (60.9)	
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	85 (31.1)	188 (68.9)	< 0.001	138 (50.5)	135 (49.5)	0.001
	No	135 (20.1)	538 (79.9)		259 (38.5)	414 (61.5)	
Hipertensión	Sí	79 (26.4)	220 (73.6)	0.117	141 (47.2)	158 (52.8)	0.028
	No	141 (21.8)	506 (78.2)		256 (39.6)	391 (60.4)	
Enfermedad cardiovascular	Sí	27 (33.3)	54 (66.7)	0.025	34 (42)	47 (58)	0.999
	No	193 (22.3)	672 (77.7)		363 (42)	502 (58)	
Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL)	Sí	102 (25.7)	295 (74.3)	0.239	196 (49.4)	201 (50.6)	0.007
	No	89 (22.1)	313 (77.9)		160 (39.8)	242 (60.2)	
Hiperglucemia (> 180 mg/dL)	Sí	92 (38.5)	147 (61.5)	< 0.001	149 (62.3)	90 (37.7)	< 0.001
	No	128 (18.1)	578 (81.9)		248 (35.1)	458 (64.9)	
Elevación de troponina I (> 20 pg/mL)	Sí	98 (61.6)	61 (38.4)	< 0.001	134 (84.3)	25 (15.7)	< 0.001
	No	110 (15)	623 (85)		246 (33.6)	487 (66.4)	

Información expresada en número y porcentaje.
Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba χ^2. Un valor de p bilateral menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

La obesidad no se asoció con mayor mortalidad (p = 0.617); sin embargo, sí se asoció con mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva (OR 1.3 [1.0-1.6], p = 0.04).

La existencia de diabetes mellitus tipo 2 se asoció de manera significativa con mayor mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (OR 1.8 [1.3-2.4], p < 0.001 y OR 1.6 [1.2-2.1], p = 0.001), respectivamente.

La hipertensión arterial se asoció con mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con un OR de 1.3 (1.0-1.7, p = 0.028), pero no con mortalidad (p = 0.11).

La enfermedad cardiovascular se asoció con incremento en el riesgo de morir (OR 1.7 [1.0-2.8], p = 0.025); sin embargo, no se observó asociación con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (p = 0.999).

La hipertrigliceridemia se asoció con mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva (OR 1.4 ([1.1-1.9], p = 0.007), sin asociarse con mayor mortalidad (p = 0.239).

La hiperglucemia mostró asociación con incremento en el riesgo de morir y de requerir ventilación mecánica invasiva, con un OR de 2.8 para mortalidad ([2.0-3.9], p < 0.001) y de 3.0 para ventilación mecánica invasiva ([2.2-4.1], p < 0.001).

La elevación de troponina I también se asoció de manera significativa con mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (OR 9.0 [6.2-13.2], p < 0.001 y OR 10.6 [6.7-16.7], p < 0.001, respectivamente).

En el análisis de regresión logística, el patrón tomográfico grave (OR 23.8, IC95% 6.9-81.3), la elevación de troponina I (OR 7.1, IC95%

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6892

3.9-12.9) y la hiperglucemia al ingreso independiente del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (OR 2.8, IC95% 1.6-4.8) se asociaron significativamente con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (R^2 0.47, $p < 0.001$).

Los factores asociados con mortalidad (R^2, 0.38, $p < 0.001$) fueron el patrón tomográfico grave (OR 18.6, IC95% 2.5-138.7), el patrón tomográfico moderado (OR 5.8, IC95% 3.4-10.1), la elevación de troponina I (OR 4.9, IC95% 3.2-7.4), la edad mayor a 64 años (OR 2.9, IC95% 1.7-5.0), edad entre 44 y 64 años (OR 2.7, IC95% 1.7-4.1), la hiperglucemia al ingreso (OR 1.9, IC95% 1.2-3.2) y ser hombre (OR 1.6, IC95% 1.1-2.4). Los modelos de regresión logística se muestran en el **Cuadro 3**.

DISCUSIÓN

La información reportada hasta el mes de agosto de 2021 establece 213 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, con 4.46 millones de muertes, equivalentes al 2%.[13]

Alrededor del 25-50% de los pacientes infectados de COVID-19 tienen una o más comorbilidades.[7,8,9] En nuestro estudio, encontramos una prevalencia predominante de hombres hospitalizados (64.1%) y prevalencia de comorbilidades en estos pacientes, similar a lo previamente reportado en nuestro país (45.3% obesidad, 38.9% sobrepeso, 28.9% diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, 31.6% hipertensión arterial, 8.6% enfermedad cardiovascular, 3.4% enfermedad renal crónica, 1.6% EPOC, 1.1% asma bronquial y 0.6% cirrosis hepática).[14,15,16]

La mayoría de los pacientes (57.4%) tuvieron un patrón de afección tomográfica grave (más del 50% de daño pulmonar). Esto fue determinante, debido al riesgo asociado de requerimiento de ventilación mecánica invasiva (OR 28.8) y de mortalidad (OR 18.6), observado en nuestro estudio.

En relación con los desenlaces mayores, el 42.3% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva; sin embargo, solo el 52.5% de ellos pudo ser ingresado en la UCI debido a la poca disponibilidad de camas con ventilación mecánica. La proporción de requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados en China fue del 12%, mientras que en Estados Unidos fue de alrededor del 28-33%.[7,8,17,18] La proporción más alta de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en nuestra población estudiada puede explicarse por la mayor prevalencia de comorbilidades, incluida la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión.

La mortalidad en nuestro estudio fue más alta en comparación con lo que previamente se había publicado respecto a nuestro país (23.3 *vs* 9.18%).[14,15] Sin embargo, la mortalidad en la UCI fue menor (50 *vs* 73.7%).[19] Esto pudiera explicarse debido a las características de nuestro centro de atención terciaria.

En relación con los factores asociados con mortalidad, los hallazgos de este estudio son similares a lo reportado previamente,[20,21] sobre todo el sexo masculino y la edad. La diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la obesidad y la hipertensión no se asociaron con incremento en la mortalidad, esto podría explicarse debido a lo homogéneo de la población estudiada.

La hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular ya se han descrito previamente como factores de riesgo de mortalidad en la infección por SARS-CoV-2.[14,15,21] Esto se explica por varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen el desequilibrio en la homeostasia en el sistema de renina angiotensina aldosterona, estado proinflamatorio sistémico, estrés oxidativo elevado y

Cuadro 3. Modelo de regresión logística para riesgo de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad

Requerimiento de ventilación mecánica invasiva				
Variable	**Odds Ratio**	**Error estándar**	**p**	**IC95%**
Patrón tomográfico moderado	2.5	0.6	0.14	(0.72-9)
Patrón tomográfico grave	23.8	0.6	< 0.001	(6.9-81.3)
44-64 años	0.9	0.23	0.92	(0.6-1.5)
≥ 65 años	1.1	0.29	0.69	(0.6-2)
Obesidad	0.7	0.19	0.07	(0.4-1)
Diabetes mellitus tipo 2	1.3	0.26	0.26	(0.8-2.2)
Hipertensión	0.9	0.21	0.90	(0.6-1.5)
Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL)	1.1	0.19	0.72	(0.7-1.5)
Hiperglucemia (> 180 mg/dL)	2.8	0.27	< 0.001	(1.6-4.8)
Elevación de troponina I (> 20 pg/mL)	7.1	0.3	< 0.001	(3.9-12.9)
Constante	0.04	0.07	< 0.001	
Mortalidad				
Patrón tomográfico moderado	5.8	0.27	< 0.001	(3.4-10.1)
Patrón tomográfico grave	18.6	1.02	< 0.001	(2.5-138.7)
Género masculino	1.6	0.21	0.02	(1.1-2.4)
44-64 años	2.7	0.22	< 0.001	(1.7-4.1)
≥ 65 años	2.9	0.28	< 0.001	(1.7-5)
Diabetes mellitus tipo 2	1	0.25	0.9	(0.6-1.7)
Enfermedad cardiovascular	1	0.32	0.9	(0.5-1.9)
Hiperglucemia (> 180 mg/dL)	1.9	0.24	0.001	(1.2-3.2)
Elevación de troponina I (> 20 pg/mL)	4.9	0.21	< 0.001	(3.2-7.4)
Constante	0.14	0.35	< 0.001	

Información expresada en número.
Un valor de p bilateral menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

aumento en la activación del sistema nervioso simpático. Asimismo, el estado hipertensivo puede alterar la interacción entre el microambiente pulmonar, la patogenia viral y la movilización de las células inmunitarias.[22,23] Aunque en nuestro estudio no encontramos resultados estadísticamente significativos que asociaran estas comorbilidades con peores desenlaces, sí observamos una tendencia hacia mayor aumento en el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva y riesgo de morir.

Si bien la obesidad no se asoció con mayor mortalidad, sí se relacionó con mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva, resultados similares a lo evidenciado en otros países.[24,25] La expresión de ACE 2 se ve aumentada en la obesidad, lo que hace posible que el SARS-CoV-2 tenga más probabilidades de entrar en el cuerpo humano en personas obesas en comparación con personas no obesas. Esta mayor expresión de ACE 2 aumenta la liberación de citocinas y provoca estados exacerbados de

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6892

la enfermedad. Se ha propuesto que el aumento de la secreción de interleucina 6 y TNF-α por el tejido adiposo en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad podría ser la base de las asociaciones con la disfunción endotelial y coagulopatía.[22,23,24] La elevación de las citocinas inflamatorias, la disfunción endotelial y el estado procoagulante ya existen en personas obesas incluso antes de la infección por SARS-CoV-2. La COVID-19 aumenta la elevación de citocinas inflamatorias, lo que conduce a una tormenta de citocinas e induce lesión endotelial y trombosis, promoviendo desenlaces adversos.[23,24,25]

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro estudio fue de más del doble (10.3%) de la prevalencia nacional de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018.[16] Es bien sabido que la diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo de desenlaces adversos en COVID-19;[24,26] sin embargo, la hiperglucemia *per se* no se ha explorado en la población mexicana. En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 25.1% de hiperglucemia, independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. La hiperglucemia aguda promueve la inflamación, la disfunción endotelial y la trombosis a través de la generación de estrés oxidativo,[24,26,27] lo que podría alimentar la tormenta de citocinas causada por la COVID-19, fomentando los desenlaces adversos. La hiperglucemia puede aumentar la entrada viral y la replicación *in vivo*, posiblemente a través de la modulación del receptor ACE 2. Las concentraciones elevadas de glucosa también pueden inhibir la respuesta inmunitaria antiviral, aumentando la gravedad de la infección viral.[21,23,26,27]

La elevación de troponinas también mostró una asociación significativa con mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con OR de 4.9 para muerte y de 7.1 para requerimiento de ventilación mecánica invasiva. La lesión miocárdica aguda durante la infección por SARS-CoV-2 se ha documentado hasta en un 8%.[8,28] En nuestro estudio encontramos una prevalencia de elevación de troponina I del 16.9%. Las altas concentraciones del receptor de la ACE 2 en el tejido cardiaco parecen ser una posible explicación de la lesión miocárdica, debido a que estos receptores hacen del tejido cardiaco un sitio muy favorable para la colonización del virus. Más allá de esto, la hipoxia promovida por la COVID-19 puede causar daño miocárdico *per se*.[15,22,23,28]

La hipertrigliceridemia se asoció con el incremento en el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva, con un OR de 1.1; sin embargo, el riesgo no se mantuvo significativo luego del análisis multivariado. No se encontró asociación con mortalidad. La hipertrigliceridemia aislada no se ha explorado previamente en pacientes con COVID-19. En nuestro estudio, encontramos una relevante prevalencia del 42%. La hipertrigliceridemia se relaciona de manera estrecha con la obesidad y con la diabetes mellitus tipo 2,[23,27] lo cual podría explicar su relación con el incremento de ventilación mecánica invasiva.

CONCLUSIONES

La elevación de troponina I y la hiperglucemia al ingreso independiente del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se asociaron con incremento en el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva y de morir por COVID-19. En los pacientes con obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular se observó una tendencia a peores desenlaces de la enfermedad.

Además, encontramos que tener un patrón tomográfico grave se asocia con incremento en el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva. Tener un patrón tomográfico moderado y grave, ser mayor de 44 años y ser hombre se

asociaron con incremento en el riesgo de morir por COVID-19.

Estos hallazgos nos permiten identificar áreas de oportunidad para enfocar futuras investigaciones, así como mejorar los desenlaces clínicos en pacientes mexicanos con COVID-19.

Deben reconocerse algunas limitaciones de nuestro estudio, en primer lugar, la población estudiada se limitó al área metropolitana de la Ciudad de México, por lo que la extrapolación a otras áreas con menos densidad poblacional podría ser imprecisa; en segundo lugar, las comorbilidades de los pacientes fueron autorreportadas, lo que podría conducir a un infradiagnóstico.

REFERENCIAS

1. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro-Farias AC, Guimaraes R, et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (5): 809-814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016.
2. Suárez V, Suarez-Quezada M, Oros-Ruiz S, Ronquillo E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. Rev Clin Esp 2020; 220 (8): 463-471. DOI: 10.1016/j.rce.2020.05.007.
3. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39 (6): 1011-1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
5. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. PLoS One 2020; 15 (9): e0238905. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238905.
6. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting mortality due to sars-cov-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab 2020;105 (8): dgaa346. DOI: 10.1210/clinem/dgaa346.
7. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati R, et al. Factors associated with intubation and prolonged intubation in hospitalized patients with COVID-19. Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 163 (1): 170-178. DOI: 10.1177/0194599820929640.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford J, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. JAMA 2020; 323 (20): 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Acad Emerg Med 2020; 8 (1): e35.*
10. Nie S, Zhao X, Zhao K, Zhang Z, et al. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective study. MedRxiv 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042283.
11. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nat Rev Endocrinol 2020; 16 (6): 297-298. DOI:10.1038/s41574-020-0353-9.
12. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest 2020; 43 (7): 1027-1031. DOI:10.1007/s40618-020-01276-8.
13. World Health Organization. Weekly epidemiological update – 25 August 2021. 2021. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-25-August-2021.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020; 8 (5): 475-481. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
15. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic [published correction appears in Rev Endocr Metab Disord 2021; 22 (1): 145]. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21 (4): 495-507. DOI:10.1007/s11154-020-09569-2.
16. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018. https://www.inegi.org.mx/programas/ensanut/2018.
17. 17Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382 (18): 1708-1720. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet 2020]. Lancet 2020; 395 (10223): 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
19. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. Intensive Care Med 2020; 46 (11): 2086-2088. DOI:10.1007/s00134-020-06256-3.
20. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study [published correction appears in Eur Respir J 2020; 56 (3)]. Eur Respir J 2020; 55 (5): 2000524. DOI:10.1183/13993003.00524-2020.

21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet 2020; 395 (10229): 1038. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2020; 318 (5): H1084-H1090. DOI:10.1152/ajpheart.00217.2020.
23. Nigro E, Perrotta F, Polito R, D'Agnano V, Scialò F, Bianco A, Daniele A. Metabolic perturbations and severe COVID-19 disease: Implication of molecular pathways. Int J Endocrinol 2020:8896536. DOI: 10.1155/2020/8896536.
24. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (4): 469-471. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.033.
25. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [published correction appears in Obesity (Silver Spring). 2020; 28 (10): 1994]. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (7): 1195-1199. DOI: 10.1002/oby.22831.
26. Caballero AE, Ceriello A, Misra A, Aschner P, et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. J Diabetes Complications 2020; 34 (9): 107671. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107671.
27. Yanai H. Metabolic syndrome and COVID-19. Cardiol Res 2020; 11 (6): 360-365. doi: 10.14740/cr1181.
28. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak A, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. J Am Coll Cardiol 2020; 76 (5): 533-546. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.

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 sistemática
Med Int Méx 2022; 38 (3): 560-570.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4236

Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo

Treatment against high-risk smoldering multiple myeloma.

Karla Sharon Lugo-Bautista,[1] Enrique Juan Díaz-Greene,[2] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber[3]

Resumen

OBJETIVO: Revisar la bibliografía con la finalidad de esclarecer la directriz de manejos prometedores contra el mieloma múltiple latente.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda en PubMed de términos basados en descriptores en ciencias de la salud orientados al mieloma múltiple latente.

RESULTADOS: Se obtuvieron 196 resultados y tras la valoración de los mismos se incluyeron 8 estudios para la realización de esta revisión. La administración de lenalidomida, lenalidomida-dexametasona o cafilzomib-lenalidomida-dexametasona se ha asociado con mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad o de progresión a una fase clonal.

CONCLUSIONES: A la fecha apunta la administración de lenalidomida o lenalidomida-dexametasona como manejo prometedor contra la progresión de mieloma múltiple latente. Sin embargo, aún no existe una guía de práctica clínica que sugiera su administración, por lo que se recomienda que en un futuro se realicen más ensayos clínicos de alta calidad con la finalidad de que puedan sugerir su prescripción.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades asintomáticas; manejo de enfermedad; progresión de enfermedad; evolución clonal; mieloma múltiple.

Abstract

OBJECTIVE: To review medical literature with the proposal of identifying promising new treatments against smoldering multiple myeloma.

METHOD: A search was made in PubMed of MeSH terms about smoldering multiple myeloma.

RESULTS: A total of 196 results was obtained, and after their evaluation, 8 studies were included to carry out this review. Administration of lenalidomide, lenalidomide-dexamethasone, or cafilzomib-lenalidomide-dexamethasone have been associated with increased disease-free survival time, or progression to a clonal phase.

CONCLUSIONS: To date, administration of lenalidomide or lenalidomide-dexamethasone is suggested as a promising treatment to stop the progression of smoldering multiple myeloma. However, there is no clinical practice guideline to suggest its use yet, so it is recommended that more high-quality clinical trials be conducted in the future with focus on its utility to treat this relatively novel disease.

KEYWORDS: Asymptomatic diseases; Disease management; Disease progression; Clonal evolution; Multiple myeloma.

[1] Médico residente de la Especialidad de Medicina Interna.
[2] Titular del curso de Medicina Interna.
[3] Adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 3 de mayo 2020

Aceptado: 25 de septiembre 2020

Correspondencia
Karla Sharon Lugo Bautista
karlablugo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo-Bautista KS, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo. Med Int Méx 2022; 38 (3): 560-570.

ANTECEDENTES

En 1980, Hyle y Greipp, dos investigadores clínicos que estudian a este grupo de afecciones clínicas, detectaron a seis pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de mieloma múltiple, pero que curiosamente no mostraron una evolución agresiva.[1] En ese mismo año, otro investigador, Alexanian, publicó un reporte de 29 casos de características similares en pacientes con diagnóstico de mieloma localizado e indolente.[2] En 2003, el *International Myeloma Working Group* (IMWG), tras años revisión de múltiples series de casos y ensayos de pacientes con evoluciones particulares de esta enfermedad, decidió clasificar a los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que no manifestaban un cuadro clínico habitual y que además mostraban mediante pruebas de laboratorio, células clonales plasmáticas en la médula ósea mayores o iguales al 10% con o sin la existencia de proteína M sérica mayor o igual a 30 g/L como una nueva afección denominada mieloma múltiple latente.[2] Dicho lo anterior, el mieloma múltiple latente se define como una etapa precursora asintomática que está entre el mieloma múltiple activo y la gammapatía monoclonal de significado incierto.[3] En 2014, la *International Myeloma Working Group* publicó los nuevos criterios de mieloma múltiple latente, con el propósito de identificar el mieloma múltiple que requiriera terapia temprana para prevenir el daño a órganos.[4] En términos epidemiológicos, en la actualidad no existen datos mundiales concretos de incidencia y prevalencia del mieloma múltiple latente. La edad media de los pacientes al diagnóstico es de 67 años,[5] aunque en otros artículos se menciona un intervalo de 50 a 70 años de edad.[6] El mieloma múltiple latente en términos clínicos es una afección asintomática, por lo que suele diagnosticarse como parte de la evaluación de otras enfermedades.[6] Para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple latente debe haber concentraciones de proteína M sérica (IgG o IgA) de 3 o más g/dL, proteína de Bence Jones mayor o igual a 500 mg/24 horas en orina, 10 a 60% de células plasmáticas en médula ósea, plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia y ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis (hipercalcemia, lesiones óseas en radiografías, anemia, lesión renal y una o más de las siguientes: más del 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea, relación de cadenas ligeras libres séricas implicadas/ no implicadas de > 100 o > 1 y lesiones focales por resonancia magnética).[5] Asimismo, los casos de mieloma múltiple latente de alto riesgo tienen las siguientes características: mutaciones genéticas (t (4;14), del(17p), ganancia 1q, índice GEP70 > 0.26 o índice GEP4 > 9.28), proteína M > 3 g/dL, subtipo IgA, disminución de más de 1 en las concentraciones de Ig no implicada y relación de cadenas ligeras libres > 8, resonancia magnética con más de una lesión focal, infiltración a médula ósea y PET-CT con captación difusa o lesión focal, edad mayor de 65 años, más del 20% de células plasmáticas en médula ósea, más del 95% de células plasmáticas aberrantes en médula ósea y un aumento en la circulación de células plasmáticas.[7] Si el paciente tiene una cuenta mayor o igual al 10% de células clonales plasmáticas y una cuenta mayor o igual a 30 g/L de proteína monoclonal (PM), la probabilidad de progresar a 15 años es del 87%, si las células clonales plasmáticas son mayores o igual al 10% y la PM menor de 30 g/L, el riesgo a 15 años es del 70%, en cambio, si las células clonales plasmáticas son menores al 10% y la PM mayor o igual a 30 g/L, hay un riesgo del 39%.[8] Hasta la fecha, el tratamiento contra mieloma múltiple latente, sin importar el estadio de riesgo en el que se encuentre, es la observación. Esto es debido a la escasez de ensayos clínicos con distribución al azar que recomienden otras intervenciones para el manejo de esta enfermedad. Históricamente, entre los primeros tratamientos que se prescribieron contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo destacan tres estudios de más de 20 años de antigüedad, en los que sugirieron la administración de melfalán con prednisona; sin

embargo, no se observó diferencia en el tiempo de progresión ni supervivencia.[7] Asimismo, se ha visto la utilidad de la talidomida; sin embargo, se observaron respuestas parciales y elevada tasa de toxicidad farmacológica.[9] No obstante, en la actualidad se están realizando estudios prometedores, en los que se pone a prueba la utilidad de diversos medicamentos que buscan producir mejores tasas de disminución de progresión de la enfermedad y de supervivencia.[10]

MÉTODOLOGÍA

Se realizó un rastreo en el motor de búsqueda de PubMed, que se encuentra anexo a la base de datos de MEDLINE. Se realizó la búsqueda en inglés de términos basados en descriptores en ciencias de la salud, tales como "mieloma múltiple", "latente" y "tratamiento", arrojando un total de 196 resultados y tras la valoración de los títulos y el *abstract* de los mismos, se decidió incluir 8 estudios para la realización de esta revisión. En términos generales, se incluyeron estudios que trataran sobre las generalidades y tratamiento del mieloma múltiple latente y algunos estudios que incluían tratamiento contra gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple activo; se excluyeron los que trataron únicamente sobre mieloma múltiple activo, gammapatía monoclonal de significado incierto o ambos.

RESULTADOS

El **Cuadro 1** muestra las características de los estudios incluidos en esta revisión.

Gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple latente, y curcumina: Ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, con grupo control y placebo, cruzado con 4 g, y estudio de extensión, *open label*, con 8 g

La curcumina es un compuesto derivado de una planta, que se ha demostrado inhibe la actividad de NF-KB y las vías relacionadas con NF-KB, lo que induce la apoptosis celular. De esta manera, se han hipotetizado propiedades antiinflamatorias, cicatriciales, antineoplásicas, antibacterianas, anticoagulantes y antiespasmódicas.[11] En este ensayo clínico, con distribución al azar, doble ciego, se encontraron 36 pacientes, que se distribuyeron al azar en dos grupos, 19 pacientes tenían diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto y 17 pacientes, mieloma múltiple latente. Un grupo recibió 4 g de curcumina y el otro grupo 4 g de placebo, cruzando resultados a los 3 meses.[12] Al término, al grupo que recibió los 4 g de curcumina se le ofreció la opción de ingresar a un estudio de extensión, en el que se administraron dosis de hasta 8 g de curcumina. Se recolectaron muestras sanguíneas y urinarias en intervalos específicos para analizar marcadores;[12] 25 pacientes completaron el estudio con 4 g de curcumina y 18 pacientes el estudio de extensión con 8 g. Se observó disminución en la relación de cadenas ligeras libres, así como disminución en la diferencia entre las cadenas ligeras clonales y no clonales y el daño de cadenas ligeras libres. El marcador de resorción ósea, UDPYD, disminuyó en el grupo de curcumina y aumentó en el grupo placebo; asimismo, se observó disminución de la creatinina sérica en pacientes con curcumina,[12] lo que sugiere que la curcumina pudiera tener potencial de enlentecer el progreso de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.[12]

Ensayo con distribución al azar de lenalidomida comparado con observación en mieloma múltiple latente

En este ensayo clínico con distribución al azar se incluyeron pacientes con mieloma múltiple latente de riesgo intermedio o alto, siendo 182 pacientes, de los que 92 recibieron tratamiento con lenalidomida y 90 se mantuvieron en observación.[13] La lenalidomida es un análogo de

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4236

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continúa en la siguiente página)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Lust JA, et al. (2009)[24]	Ensayo clínico con distribución al azar fase II.	Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 60 años, 25 pacientes eran hombres y 22 mujeres	Se administró anakinra, 100 mg al día, vía subcutánea a todos los pacientes por 6 meses, si mostraban mejoría, se continuaba ese medicamento, pero si mostraban enfermedad estable, o progresión, recibían dexametasona, 20 mg a la semana, junto con anakinra	El tratamiento con inhibidores de IL-1 disminuyó la tasa de proliferación de mieloma y las concentraciones de la PCR de alta sensibilidad, llevando a los pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo a un estado de enfermedad crónica con mejoría en la supervivencia libre de progresión
Golombick T, et al. (2012)[12]	Ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, controlado, cruzado y *open label*	Se incluyeron 36 pacientes, 19 con gammapatía monoclonal de significado incierto y 17 con mieloma múltiple latente. Los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto tenían mediana de edad de 67 años y el grupo de mieloma múltiple latente, de 73 años	Al grupo terapéutico se le administraron 4 g de curcumina vía oral, diariamente, durante 3 meses. A los participantes que aceptaron el estudio de extensión se les administraron 8 g de curcumina, diariamente, vía oral, por 3 meses. Al grupo placebo se le administraron gránulos con celulosa, fosfato dicálcico, polivinilpirrolidona 30, glicolato de sodio y estearato de magnesio	La curcumina puede tener la capacidad de enlentecer la progresión de gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente
Witzig TE, et al. (2013)[20]	Ensayo clínico con distribución al azar fase III	En este estudio se incluyeron 68 pacientes, de los cuales 35 se incluyeron en el grupo de tratamiento combinado y 33 en el grupo de tratamiento solamente con ácido zolendrónico. En ambos grupos la mediana de edad fue de 63 años. En el grupo de tratamiento combinado 13 pacientes fueron mujeres y 22 hombres; mientras que en el grupo de tratamiento solo, se incluyeron 14 mujeres y 19 hombres	A todos los pacientes se les administraron 4 mg de ácido zolendrónico intravenoso mensual y al grupo terapéutico también se le administró talidomida, 200 mg al día	La combinación de talidomida con ácido zolendrónico aumenta el tiempo de progresión de mieloma múltiple latente a mieloma múltiple activo, así como la respuesta antitumoral

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continúa en la siguiente página)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Mateos MV, et al. (2013)[23]	Ensayo clínico con distribución al azar, *open label*, fase III	En el grupo terapéutico, se incluyeron 57 pacientes y en el grupo observacional, 62 pacientes	Los pacientes del grupo terapéutico recibieron dosis de inducción con lenalidomida 25 mg al día, en los días 1 a 21, junto con dexametasona 20 mg al día en los días 1 a 4, y días 12 a 15, durante nueve ciclos en intervalos de 4 semanas. En el régimen de mantenimiento, se administró lenalidomida 10 mg al día, en los días 1 a 21, en cada ciclo de 28 días, por dos años	El tratamiento temprano de mieloma múltiple latente de alto riesgo retrasa la progresión a mieloma múltiple activo y aumenta la supervivencia
Korde N, et al. (2015)[15]	Ensayo clínico con distribución al azar	Se incluyeron 45 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico y 12 con mieloma múltiple latente. De los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, la mediana de edad fue de 60 años, incluyéndose 27 hombres y 18 mujeres; 30 pacientes tenían isotipo IgG, 10 tipo IgA y 5 cadenas ligeras. En los pacientes con mieloma múltiple latente, la mediana de edad fue de 58 años, se incluyeron 5 hombres y 7 mujeres, de los cuales 11 pacientes tenían isotipo IgG, ninguno IgA y uno cadenas libres	A todos los pacientes de ambos grupos se les administraron 8 ciclos de 28 días de carfilzomib 20/36 mg/m^2, en los días 1, 2, 8, 9 y 15, así como lenalidomida 25 mg los días 1 a 21, y dexametasona 20/10 mg (ciclos 1 a 4 y 5 a 8), en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Quienes mostraron estabilidad en la enfermedad recibieron 24 ciclos de dosis extendida de lenalidomida	La combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona muestra altas tasas de enfermedad mínima residual negativa, tanto en pacientes con mieloma múltiple latente o mieloma múltiple de reciente diagnóstico, lo que genera mayor supervivencia libre de progresión
Wichert S, et al. (2017)[25]	Ensayo clínico, de un solo brazo, *open label*, fase II	Se incluyeron 4 pacientes, con mediana de edad de 62 años, de los que 3 eran hombres	Se administraron 5 dosis de BI-505, calculada con 43 mg/kg peso corporal, en 4 semanas	No hubo relevancia clínica en la actividad de la enfermedad
Jagannath S, et al. (2018)[22]	Ensayo clínico no con distribución al azar fase II	En este estudio, 15 pacientes recibieron elotuzumab 20 mg/kg y 16 pacientes una dosis de 10 mg/kg.	Los pacientes con mieloma múltiple latente recibieron elotuzumab 20 mg/kg vía intravenosoa (días 1 y 8 del primer ciclo, posteriormente mensual) o 10 mg/kg (semanal en primer y segundo ciclo, posteriormente cada dos semanas)	La monoterapia con elotuzumab es bien tolerada, con supervivencia libre de enfermedad del 69%; sin embargo, no mostró respuesta en la proteína M, por lo que se requieren más estudios

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4236

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Lonial S, et al. (2019)[13]	Ensayo clínico con distribución al azar	Se incluyeron 182 pacientes, de los que 90 se incluyeron en el grupo de lenalidomida y 92 en observación	Se administró a 92 pacientes lenalidomida, vía oral, 25 mg los días 1 a 21, en un ciclo de 28 días. Mientras que 90 pacientes se incluyeron en el grupo observacional	La administración temprana de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple latente retrasa la aparición de mieloma múltiple activo, así como el daño a órgano blanco

IL-1: interleucina 1, PCR: proteína C reactiva; IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; p valor p; NA: no aplica; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; BI 505: bersanlimab; NK: *natural killer*.

la talidomida, que se une al complejo proteico E3 de la ubiquitina ligasa del cereblon, lo que permite que tenga funciones antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras, lo que ha sido benéfico en afecciones hematológicas malignas.[14] La lenalidomida se administró de manera oral con dosis de 25 mg, en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días, y se dio seguimiento de 35 meses. Se observó respuesta en un 50% de los pacientes con lenalidomida (IC95% 39-61%), sin observarse respuesta en los pacientes en observación.[13] El tiempo libre de progresión fue mayor con lenalidomida (HR 0.28, ICCI, 0.12-0.62, p = 0.002). Se observó supervivencia libre de enfermedad a un año del 98%, a dos años del 93% y a tres años del 91% en los pacientes con lenalidomida, contra 89% a un año, 76% a dos años y 66% a tres años en el grupo de observación. Puede observarse que en este estudio el tratamiento temprano con lenalidomida potencialmente disminuye la progresión y la formación de daño a órgano en los pacientes con mieloma múltiple latente.[13]

Combinación de carfilzomib-lenalidomida-dexametasona, con extensión de lenalidomida en mieloma múltiple latente de alto riesgo o mieloma múltiple de reciente diagnóstico

En otro estudio se dio tratamiento basado en carfilzomib-lenalidomida-dexametasona con extensión de tratamiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo o recién diagnosticados con mieloma múltiple.[15] El carfilzomib es un inhibidor de proteasoma, que se une de manera irreversible al extremo N terminal de treonina, en donde se encuentra el sitio activo de 20S, provocando la acumulación de proteínas mal plegadas, induciendo de esta manera la apoptosis y la suspensión del ciclo celular, por medio de la vía NF-KB.[16] Los glucocorticoides, como la dexametasona, reducen la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos, la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, enzimas proinflamatorias, producción de peróxido de neutrófilos, eosinófilos, e inmunoglobulinas, provocando la apoptosis y disminuyendo factores como IL-3 e IL-5.[17] En este estudio se seleccionaron pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente durante 17.3 meses y por 15.9 meses en pacientes con mieloma múltiple latente.[15] Este tratamiento se dio en 8 ciclos de 28 días, en los que se administró carfilzomib (20/36 mg/m^2) en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, lenalidomida (25 mg) en los días 1 a 21, y dexametasona (20/10 mg), en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Se continuó con dosis de lenalidomida extendidas, por 24 ciclos, en los pacientes que mostraron enfermedad estable.[15] En los 45 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, no hubo eventos de neuropatía (grado 3 o mayor); de 12 pacientes con mieloma

múltiple latente de alto riesgo el efecto adverso más frecuente fue linfopenia en el 100% de los pacientes y alteraciones gastrointestinales en el 92%. En 28 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico y 12 con mieloma múltiple latente se encontró enfermedad mínima residual en todos los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (IC 88-100%) y en el 92% de los pacientes con mieloma múltiple latente (IC 62-100%); por citometría de flujo paramétrica y por secuenciación de siguiente generación se encontró en el 67% del mieloma múltiple de reciente diagnóstico (IC 43-85%) y en el 75% de mieloma múltiple latente (IC 43-94%).[15] Al dar seguimiento por 12 meses de supervivencia libre de enfermedad mínima residual se observó por medio de citometría de flujo y secuenciación de siguiente generación negatividad en el 100 y 79%, respectivamente (IC 47-94%, $p < 0.001$), y positividad del 100 y 95%, respectivamente (IC 75-99%, $p = 0.02$).[15] Por tanto, en este estudio, se observó mayor supervivencia libre de progresión, ausencia de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, así como respuesta adecuada en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo que recibieron esta intervención farmacológica.[15]

Ensayo clínico con distribución al azar fase III de talidomida con ácido zolendrónico *versus* ácido zolendrónico solo en pacientes con mieloma múltiple latente

La talidomida es un fármaco que inhibe al interferón gamma, provocando la degradación del ARNm del factor de necrosis tumoral alfa, disminuye la quimiotaxis de linfocitosis y neutrófilos, disminuye la relación de linfocitos T CD4/CD8 y mejora la respuesta de interleucinas 4 y 5, dando lugar a efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos e inmunomoduladores.[18] El ácido zolendrónico es un bisfosfonato que ha demostrado inducir apoptosis en los osteoclastos activados, al inducir inhibición enzimática de los mismos; asimismo, se ha observado que puede inhibir la adhesión de células tumorales con hueso mineralizado, por lo que se ha administrado en ciertas enfermedades oncológicas para evitar la formación y diseminación de procesos cancerígenos, también se administra para obtener sinergia con otros medicamentos para tratamiento oncológico.[19] En este ensayo se eligieron pacientes que tenían diagnóstico de mieloma múltiple latente, a todos los pacientes se les administraron 4 mg de ácido zolendrónico, vía intravenoso de manera mensual. De la misma forma, los pacientes del brazo terapéutico recibieron 200 mg de talidomida al día.[20] Se observó mediana de tiempo de progresión de enfermedad de 2.4 años (IC95%: 1.4-3.6) en 35 pacientes en tratamiento combinado (ácido zolendrónico con talidomida) contra 1.2 años en 33 pacientes con tratamiento solo (ácido zolendrónico) [IC95% 0.7-2.5], con HR de 2.05, IC95%: 1.1-3.8, $p = 0.02$. Al evaluar tras un año de evolución, se observó que el 86% de los pacientes con tratamiento combinado se mantuvieron libres de enfermedad en comparación con un 55% del tratamiento solo ($p = 0.0048$).[20] Al evaluar a los pacientes, posterior al primer año, la respuesta libre de progresión en tratamiento combinado tuvo duración de 3.3 años (IC95%I: 1.1-NA) y no hubo respuestas confirmadas en el tratamiento solo ($p = 0.0004$).[20] En este estudio se concluyó que el efecto antitumoral de la talidomida genera mejor respuesta en el tiempo libre de progresión a mieloma múltiple activo, comparada con el tratamiento solo con ácido zolendrónico.[20]

Estudio fase 2 de monoterapia con elotuzumab en pacientes con mieloma múltiple latente

El elotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que reconoce la señalización de SLAMF7 (glucoproteína expresada en células de mieloma) y en células *natural killer* (NK), por lo que destruye células de mieloma por medio de la

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4236

activación directa de las células NK, y toxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediada por NK.[21] En este estudio fase II, sin distribución al azar, se trató a los pacientes con 20 mg/kg vía intravenosa de elotuzumab, administrándose un ciclo los días 1 y 8, seguido de dosis mensuales o 10 mg/kg, ciclos 1 y 2 semanales, seguido de dosis cada 2 semanas; 15 pacientes recibieron 20 mg/kg y 16 pacientes, 10 mg/kg, dándose seguimiento durante 28 meses (desde enero de 2016), sin encontrarse relación entre la proporción de las células NK CD56 y la reducción máxima de proteína M, con IC90%, tasa de respuesta efectiva 10% (2.7-23.2), así como disminución a dos años de supervivencia libre de progresión del 69% (52-81). Entre los efectos adversos observados, el 13% de los pacientes mostraron reacciones secundarias a la infusión (grado I-II). Actualmente está en investigación el tratamiento con elotuzumab combinado con dexametasona y lenalidomida.[22]

Lenalidomida con dexametasona como tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo

Se realizó un ensayo con distribución al azar, fase 3, *open label*, en el que se incluyeron 199 pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo, que podían entrar en tratamiento u observación. El tratamiento se basó en 25 mg de lenalidomida al día, en los días 1 a 21, con 20 mg de dexametasona al día, en los días 1 a 4 y 12 a 15, por 9 ciclos, en intervalos de 4 semanas, y se mantuvieron con lenalidomida 10 mg al día, en los días 1 a 21, de cada ciclo de 28 días por 2 años.[23] Tras el seguimiento de los pacientes durante 40 meses, la mediana de tiempo de progresión fue mayor en el grupo tratado comparado con el grupo de observación (IC95%, 0.09-0.32, p = ≤ 0.001), así como la supervivencia a 3 años, que fue del 94% en pacientes con tratamiento, comparado con el 80% de pacientes en observación (IC95%, 0.1-0.91, p = 0.03). Hubo una respuesta parcial o mejor en el 79% de los pacientes en el grupo de tratamiento después de la fase de inducción y en el 90% de la fase de mantenimiento. Por tanto, los autores de este estudio concluyeron que conviene el inicio de tratamiento temprano en pacientes con mieloma múltiple latente para retrasar la progresión a mieloma múltiple activo, con mejoría en la supervivencia de los pacientes.[23]

Inducción de un estado de enfermedad crónica en pacientes con mieloma múltiple latente al actuar en la generación de IL-6 producida por IL-1B y el componente proliferativo del mieloma

Se incluyeron 47 pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo, entre el 19 de noviembre de 2002 y el 24 de mayo de 2007, que fueron tratados con antagonistas de los receptores de IL-1 (IL-1Ra), en este caso anakinra, agregándose en el 53% de los pacientes una dosis baja de dexametasona (20 mg a la semana). En este estudio se observó mayor inhibición de la producción de IL-6, por parte de los IL-1Ra contra la dexametasona, aunque se observó que, con la combinación de ambos medicamentos, generaba mayor inhibición de IL-6 e inducción de apoptosis.[24] La media de supervivencia libre de progresión fue de 37.5 meses, mientras que la estabilidad de la enfermedad se mantuvo en 8 pacientes con el tratamiento por 4 años o más. Por lo que en los pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple latente de alto grado se recomienda el tratamiento con IL-1Ra, ya que disminuye la proliferación de células plasmáticas y las concentraciones de proteína C reactiva.[24]

Ensayo clínico fase 2, de un solo brazo, *open label*, para evaluar la respuesta del mieloma múltiple latente tras el tratamiento con BI-505, un anticuerpo monoclonal antiadhesión intercelular de molécula I humana

El anticuerpo monoclonal BI-505 se dirige contra la molécula 1 de adhesión intercelular, con el

potencial de destruir células tumorales con mínimos efectos secundarios a largo plazo, que ha sido tolerado en la fase temprana 1 del ensayo.[25] Durante la fase 2, 4 pacientes se incluyeron y 3 de ellos terminaron el primer ciclo (5 dosis de BI-505, con 43 mg/kg) en 4 semanas; los cuales presentaron un perfil adecuado de seguridad. Ningún paciente alcanzó una respuesta al tratamiento, por tanto, no ocurrió relevancia clínica en la actividad de la enfermedad, a pesar de ser adecuadamente tolerada.[25]

DISCUSIÓN

La importancia de este trabajo radica en que, en la actualidad, se considera que los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple latente tienen elevado nivel de progresión a mieloma múltiple activo, padecimiento que, a la fecha, sigue sin contar un esquema de vigilancia específico, y contra el cual únicamente se sigue considerando a la observación la primera línea de manejo. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en los que se observa que el manejo temprano de esta enfermedad podría prevenir consecuencias importantes, como daño a órgano blanco o la misma progresión a una fase activa de esta enfermedad. No obstante, pese al esfuerzo realizado por diversos clínicos e investigadores en todo el mundo, aún queda en duda cuál podría ser una intervención eficaz en esta población. Se ha intentado el tratamiento con curcumina, tanto en pacientes con mieloma múltiple latente como con gammapatía monoclonal de significado incierto, y en los cuales se observó disminución en las concentraciones de creatinina sérica y de cadenas ligeras libres, lo que podría interpretarse como una probable disminución de la progresión de los pacientes a una fase activa de la enfermedad. Otro ensayo farmacológico comparó el efecto de lenalidomida *versus* la observación en pacientes con mieloma múltiple latente. En este estudio se detectaron efectos positivos en el tiempo libre de progresión de la enfermedad, así como en la disminución de daño a múltiples órganos. Otro estudio combinó el tratamiento de lenalidomida con dexametasona, en el que se observaron resultados significativos en términos de mayor tasa de supervivencia, así como en aumento en la latencia de progresión a una fase activa de la enfermedad, lo que podría interpretarse como un resultado prometedor. En otro ensayo se utilizó la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, con extensión de lenalidomida en mieloma múltiple latente o mieloma múltiple de reciente diagnóstico. En éste, se observó mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión, así como ausencia de enfermedad mínima residual. Por otro lado, en otro estudio en el que se prescribió talidomida con ácido zolendrónico se observaron resultados significativos respecto a aumentar el tiempo de latencia libre de progresión a una fase activa de la enfermedad. Otro grupo de estudio administró elotuzumab como monoterapia en estos pacientes y se observó disminución en la progresión de la enfermedad, pero sin discriminar mejoría en otros parámetros. Asimismo, la administración de anakinra (inhibidor de IL-1) con dexametasona se asoció con resultados favorables respecto a la disminución de PCR de alta sensibilidad y en tiempo de progresión de la enfermedad. Por último, la administración del fármaco experimental BI 505 se ha vinculado con adecuada tolerancia en este grupo de pacientes, aunque sin asociarse con mejoría respecto a parámetros de la actividad en la enfermedad.

CONCLUSIONES

En conclusión, y agregado a lo anteriormente expuesto, concluimos que a la fecha existen avances sobre intervenciones fundamentalmente farmacológicas prometedoras para el tratamiento de la mieloma múltiple latente, entre la cuales apunta la administración de lenalidomida o lenalidomida/dexametasona como manejo potencialmente eficaz para

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4236

alterar la historia natural de la progresión de esta enfermedad. Sin embargo, aún no existe una guía de práctica clínica que sugiera o pueda recomendar el uso de algunas de las intervenciones previamente descritas, por lo que se sugiere que en un futuro se realicen más ensayos clínicos de alta calidad con la finalidad de que en un momento dado se elabore una revisión sistemática con metanálisis para esclarecer la eficacia, efectividad y eficiencia de los medicamentos mencionados como tratamiento contra el mieloma múltiple latente y, mientras tanto, se mantiene la observación como probable primera línea de manejo, con opción abierta a otros tratamientos según el contexto clínico y paraclínico del paciente.

REFERENCIAS

1. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering multiple myeloma: Who and when to treat. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17 (11): 716-722. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.022.
2. Hernández JÁ, Martínez-López J, Lahuerta JJ. Timing treatment for smoldering myeloma: is earlier better? Expert Rev Hematol 2019; 12 (5): 345–54. https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1599281.
3. Kunacheewa C, Manasanch EE. High-risk smoldering myeloma versus early detection of multiple myeloma: Current models, goals of therapy, and clinical implications. Best Pract Res Clin Haematol 2020; 33 (1): 101152. https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101152
4. Landgren O. Shall we treat smoldering multiple myeloma in the near future? Hematology 2017; 1: 194-204. https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.194
5. Blum A, Bazou D, O'Gorman P. Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. Blood Lymphat Cancer Targets Ther 2018; 8: 21-31. doi: 10.2147/BLCTT.S136447.
6. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood 2015; 125 (20): 3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899.
7. Sundararajan S, Kumar A, Korde N, Agarwal A. Smoldering multiple myeloma: Emerging concepts and therapeutics [Internet]. Vol. 11, Curr Hematol Malign Rep 2016; 11: 102-10. doi: 10.1007/s11899-016-0305-6.
8. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V., Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24: 1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60.
9. Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, Heusschen R, Zojer N, Decaux O, et al. The changing landscape of smoldering multiple myeloma: A European perspective. Oncologist 2016; 21 (3): 333-42. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0303.
10. Muchtar E, Kumar SK, Magen H, Gertz MA. Diagnosis and management of smoldering multiple myeloma: the razor's edge between clonality and cancer. Leuk Lymphoma 2018; 59 (2): 288-99. https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1334124
11. Wei Y, Lee RJ. Liposomal curcumin and its application in cancer. Int J Nanomedicine 2017; 12: 6027-44. doi: 10.2147/IJN.S132434.
12. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: A randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. Am J Hematol 2012; 87 (5): 455-60. https://doi.org/10.1002/ajh.23159.
13. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2020; 38 (11): 1126-1137. doi: 10.1200/JCO.19.01740.
14. Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lenalidomide. Clin Pharmacokinet 2017; 56 (2): 139-52. doi: 10.1007/s40262-016-0432-1.
15. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. JAMA Oncol 2015; 1 (6): 746-54. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2010.
16. Strifler S, Knop S. The role of carfilzomib in treatment of newly diagnosed multiple myeloma. Futur Oncol 2018; 14 (30): 3123-34. doi: 10.2217/fon-2018-0040.
17. Ordóñez SG, Álvarez ÁM, Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. Rev Ciencias Salud 2007; 5 (3): 58-69.
18. Valencia AM, Manzano AR, Armendáriz KS, Sánchez PO, López PZ, Guerrero JA, et al. Thalidomide: From darkness to brightness. Dermatol CMQ 2011; 9 (4): 298-305.
19. Ouyang Z, Li H, Zhai Z, Xu J, Dass CR, Qin A, et al. Zoledronic acid: pleiotropic anti-tumor mechanism and therapeutic outlook for osteosarcoma. Curr Drug Targets 2018; 19 (5): 409-21. doi: 10.2174/1573399811666150615145409.
20. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. Leukemia 2013; 27 (1): 220-5. doi: 10.1038/leu.2012.236.
21. Passey C, Sheng J, Mora J, Tendolkar A, Robbins M, Dodge R, et al. The clinical pharmacology of elotuzumab. Clin Pharmacokinet 2018; 57 (3): 297-313. doi: 10.1007/s40262-017-0585-6.

22. Jagannath S, Laubach J, Wong E, Stockerl-Goldstein K, Rosenbaum C, Dhodapkar M, et al. Elotuzumab monotherapy in patients with smouldering multiple myeloma: a phase 2 study. Br J Haematol 2018; 182 (4): 495-503. doi: 10.1111/bjh.15384.
23. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, De La Rubia J, De Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013; 369 (5): 438-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1300439.
24. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1β-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. Mayo Clin Proc 2009; 84 (2): 114-22. doi: 10.4065/84.2.114.
25. Wichert S, Juliusson G, Johansson Å, Sonesson E, Teige I, Wickenberg AT, et al. A single-arm, open-label, phase 2 clinical trial evaluating disease response following treatment with BI-505, a human anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody, in patients with smoldering multiple myeloma. PLoS One 2017; 12 (2): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0171205.

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 sistemática
Med Int Méx 2022; 38 (3): 571-585.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante

Benefits of folinic acid as coadjuvant therapy.

Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

Resumen

El ácido folínico participa en la síntesis y reparación del ADN, por lo que es esencial para el metabolismo celular normal. Por consiguiente, la alteración de los folatos se relaciona con diversas enfermedades en distintos aparatos y sistemas. Se realizó la búsqueda de artículos originales y reportes de casos en el idioma inglés, publicados desde 2010 a 2020 en distintas bases de datos científicas. Se recopilaron 125 artículos, de los que se seleccionaron 45 con el objetivo de reunir y destacar los efectos benéficos del ácido folínico como terapia coadyuvante. Se describieron beneficios en áreas como neurología, psiquiatría, oncología, toxicología, infectología, dermatología, gastroenterología y genética. Tras la administración del ácido folínico se obtuvieron los siguientes beneficios: en pacientes autistas mejoraron las funciones cognitivo-conductuales, en sujetos con esquizofrenia se atenuaron los síntomas positivos y negativos y en pacientes epilépticos se controlaron las convulsiones. En pacientes con VIH aumentaron las concentraciones de folatos y se redujo la homocisteína sérica. Además, se estimuló la síntesis de metaloproteinasas y colágeno, promoviendo la cicatrización. En malabsorción de folatos hereditaria, se eliminaron los síntomas sistémicos y neurológicos; además, mejoró el desarrollo psicomotor y el cociente de desarrollo en pacientes con síndrome de Down. Por otra parte, se incrementó la tolerancia y eficacia de fármacos oncológicos. Disminuyeron la toxicidad neurológica, intestinal y ósea del metotrexato, así como la teratogénesis por lamotrigina. Por tanto, se concluyó que los beneficios de la administración del ácido folínico son amplios y evidentes en las enfermedades mencionadas.

PALABRAS CLAVE: Ácido folínico; leucovorina; metotrexato; 5-fluorouracilo; 5-metiltetrahidrofolato; folinato de calcio.

Abstract

Folinic acid plays a role in the synthesis and repair of DNA and therefore, it is essential for normal cellular metabolism. Consequently, the alteration of folate levels is related to various diseases in different apparatus and systems. A search in various scientific databases was made for original articles and case reports, published from 2010 to 2020. A total of 125 articles were collected, of which only 45 were selected with the aim of gathering and highlighting the beneficial effects of folinic acid on its use as coadjuvant therapy. Benefits were described in areas such as neurology, psychiatry, oncology, toxicology, infectology, dermatology, gastroenterology, and genetics. After the administration of folinic acid, the following benefits were obtained: in autistic patients, cognitive-behavioral functions improved, in those with schizophrenia, both positive and negative symptoms were attenuated, and in epileptic patients, seizures were controlled. In patients with HIV, folate plasma concentrations increased while serum homocysteine decreased. In addition, the synthesis of metalloproteinases and collagen were stimulated, promoting the cicatrization process. In hereditary folate malabsorption, systemic and neurological symptoms were completely eliminated, as well as improved psychomotor development and the developmental quotient in patients with Down syndrome. On the other hand, folinic acid increased the tolerance and efficacy of antineoplastic drugs. The neurological, intestinal and bone toxicity of methotrexate, as well as lamotrigine teratogenesis were decreased. Therefore, it was concluded that the benefits of the administration of folinic acid are broad and evident in the aforementioned diseases.

KEYWORDS: Folinic acid; Leucovorin; Methotrexate; 5-fluorouracil; 5-methyltetrahydrofolate; Calcium folinate.

Asociación Científica de Genética y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 16 de febrero 2021

Aceptado: 25 de junio 2021

Correspondencia
Hugo Torres Ortega
htoucsc@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Arenas LU, Torres-Ortega H, Escamilla-Zúñiga M, Cota-Peimbert C, Mares-Martínez MJ. Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante. Med Int Méx 2022; 38 (3): 571-585.

ANTECEDENTES

Los folatos, como vitaminas hidrosolubles, tienen una participación directa tanto en la síntesis y reparación de material genético, como en la formación de aminoácidos y, por ende, son indispensables para el propio metabolismo intracelular.[1,2,3] Si bien son cofactores vitamínicos, intervienen en la síntesis de neurotransmisores y en la donación de grupos carbonilo y metilo, regulando, de esta forma, la expresión genética y la remetilación de la homocisteína y glicina, respectivamente.[2,3] Por tanto, la deficiencia o alteración de folatos se ha relacionado con anormalidades del crecimiento y desarrollo, defectos del tubo neural, inestabilidad estructural del ADN y alteraciones en diversas enfermedades.[1] Asimismo, se ha reportado la disminución del nivel de toxicidad e inhibición enzimática al implementar folatos como coadyuvantes en distintos esquemas terapéuticos.

El ácido folínico, también conocido como leucovorina, es un derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico, una forma activa del grupo de vitaminas conocidas como folatos.[1,4] El ácido folínico, a diferencia del ácido fólico, es una de las formas de folato que puede encontrarse de manera natural en distintos tipos de alimentos.[1] Una vez dentro del organismo, el ácido folínico puede convertirse en otras formas activas de folato. Aunado a esto, tiene actividad vitamínica completa como lo hace el ácido fólico y, a diferencia de lo que ocurre con este último,[4] la función del ácido folínico no se ve alterada por la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).[1]

El ácido folínico, administrado clínicamente en forma de folinato de calcio o de sodio, es un antagonista de tipo antídoto, para ciertos tipos de fármacos quimioterapéuticos, como el metotrexato.[5] También, al administrarse con 5-fluorouracilo (5-FU), se convierte en 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), cofactor que, junto con la timidilato sintasa y la desoxiuridina monofosfato, forman un complejo enzimático activo (**Figura 1**).[6] La timidilato sintasa promueve la catálisis y la metilación de la desoxiuridina monofosfato para dar lugar a la formación de la desoxitimidina monofosfato, que se fosforila y se convierte en desoxitimidina trifosfato; este último nucleótido es necesario para la reparación y formación directa del ADN.[6,7]

A pesar de varios estudios de revisión sobre el ácido folínico en diferentes enfermedades, no existe una revisión bibliográfica que logre resumir los beneficios de este fármaco. Por tanto, el objetivo de este estudio fue reunir y destacar los efectos benéficos del ácido folínico más recientes sobre su administración como terapia coadyuvante en distintas enfermedades.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos científicas: New England American Journal of Medicine, ClinicalKey, Springer, EBSCOhost, ProQuest, Emerald Publishing, NCBI, Elsevier, SciELO y PubMed. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “ácido folínico”, “leucovorina”, “folatos”, “ácido fólico”. Los criterios de inclusión fueron: artículos originales y reportes de caso en el idioma inglés, de 2010 a 2020. Se recopilaron 125 artículos y se seleccionó la información más relevante al analizar críticamente cada uno de ellos. Se evaluaron y se seleccionaron un total de 45 artículos de los que se realizó una clasificación según la enfermedad en cuestión, fecha de publicación y base de datos. No hubo preferencias con respecto al grupo experimental ni a la enfermedad en cuestión. Finalmente, se indagó metódicamente sobre las enfermedades y los respectivos beneficios del ácido folínico en éstas. **Figura 2**

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

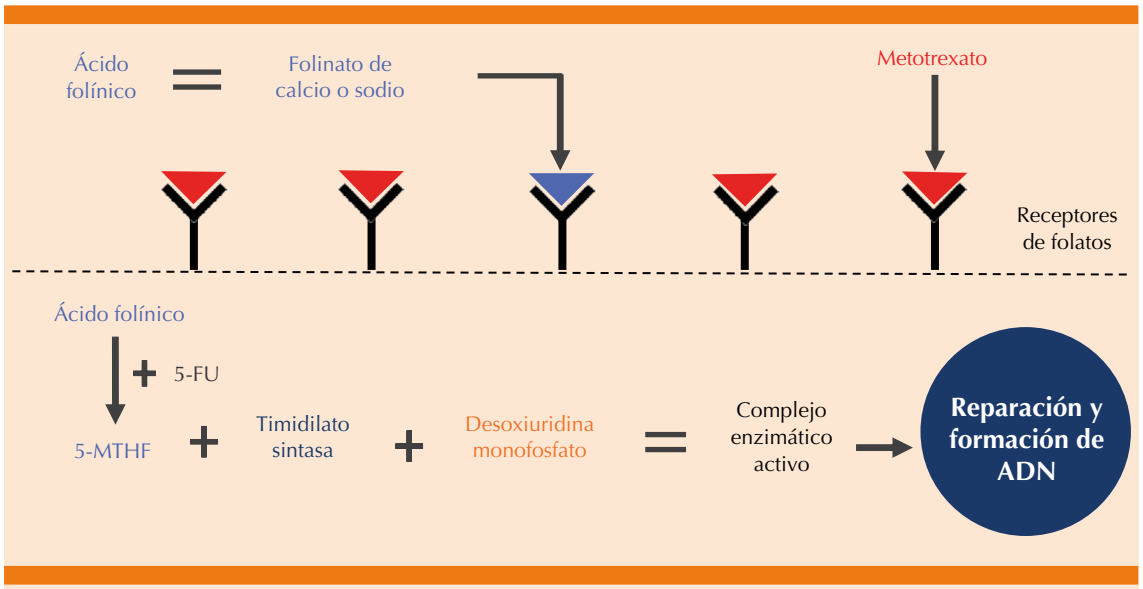

Figura 1. Mecanismo del ácido folínico con fármacos quimioterapéuticos.
5-FU: 5-fluorouracilo; 5-MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato.

RESULTADOS

Los efectos coadyuvantes del ácido folínico se describen en los siguientes apartados.

Neurología y psiquiatría

Entre los trastornos neuropsiquiátricos está la esquizofrenia intratable, el trastorno de espectro autista, epilepsia y convulsiones; mismos que suelen ser acompañados por deficiencia cerebral de folatos.[2] Esta deficiencia es responsable de la aparición de un síndrome cerebral en el que se han visto implicados diversos mecanismos.[2] Estos mecanismos son los siguientes: la aparición de trastornos hereditarios del metabolismo del folato, malabsorción congénita de folato, deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR), mutación del gen FOLR1, deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa y autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FRα, por sus siglas en inglés); esta última representa una de las principales causas del síndrome cerebral por deficiencia cerebral de folatos de inicio infantil.[2] La deficiencia cerebral de folatos se ha reportado en enfermedades genéticas, específicamente en trastornos mitocondriales, como en el síndrome de Kearns-Sayre, al igual que en ciertos tipos de alteraciones no mitocondriales, como el síndrome de Rett, síndrome de Aicardi y síndrome de Goutière. Por otro lado, la deficiencia cerebral de folatos también se ha evidenciado en un síndrome idiopático no clasificado que ocasiona retraso psicomotor, hipoacusia, ataxia cerebelosa, síndrome piramidal, anomalías del comportamiento o epilepsia.[2]

Estas alteraciones causadas por deficiencia cerebral de folatos se han comprobado mediante neuroimagen y muestras del líquido cefalorraquídeo, en las que se detectaron concentraciones bajas de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) y análisis genéticos.[2,3,8-12]

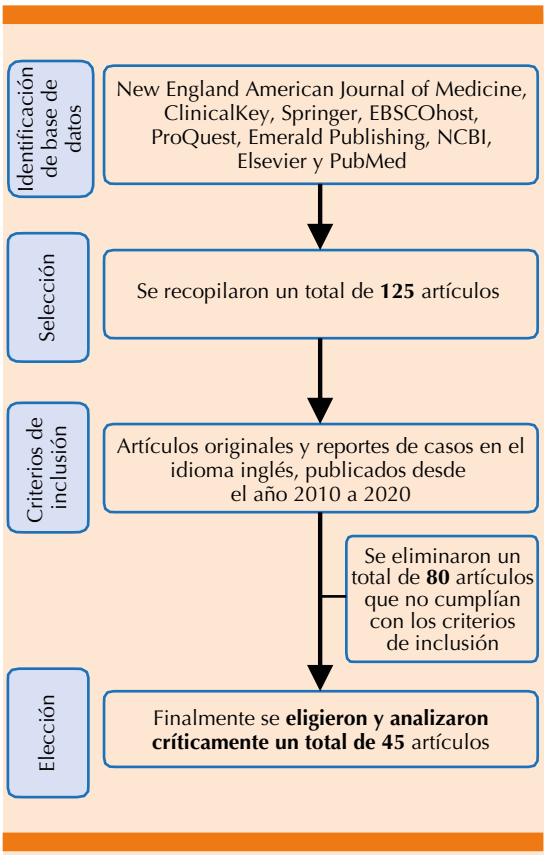

Figura 2. Representación gráfica de la selección y elección de artículos.

Esquizofrenia intratable

Debido al aumento de los títulos de autoanticuerpos contra el FRα,[2,11] se bloquea el flujo diario de folato al sistema nervioso central y se provoca la acumulación de homocisteína; misma que actúa como agonista de los receptores de glutamato tipo NMDA, produciendo la sobreestimulación y la excitotoxicidad consiguiente.[11] Este bloqueo se evita mediante la administración del ácido folínico, encontrado en su forma plasmática como 5-MTHF; llevando su concentración desde el rango nanomolar fisiológico hacia las concentraciones micromolares y permite que, mediante los transportadores de folato, crucen la barrera hematoencefálica.[11]

La terapia coadyuvante con ácido folínico demostró que, como parte de la evaluación clínica posterior, este tratamiento alivia los síntomas positivos: delirios, alucinaciones, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento; así como síntomas negativos de tipo aplanamiento afectivo, alogia, abolición y algunos otros, también mejora la concentración y la memoria,[11] por lo que se evidenció no solo mejoría en la calidad de vida, sino también la propia incorporación eficaz en sus actividades diarias personales, educativas y laborales.[11]

Trastorno de espectro autista

El bloqueo del paso de los folatos hacia el sistema nervioso central, desencadenado por la existencia de autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FRα), está estrechamente asociado con la fisiopatología del trastorno de espectro autista.[12,13] En la mayoría de los pacientes se reportó líquido cefalorraquídeo con concentraciones bajas de 5-MTHF y presencia de autoanticuerpos de tipo bloqueante contra el FRα.[2,12,14] Al administrar el ácido folínico, se logran diversos beneficios en el metabolismo a través de múltiples vías,[14] puesto que, el ácido folínico puede normalizar el metabolismo de un carbono dependiente de folato[14] y, a diferencia del ácido fólico, puede entrar fácilmente en el ciclo del folato sin reducirse por la acción enzimática de la dihidrofolato reductasa.[1,14] Además, el ácido folínico tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica mediante el uso del transportador de folato reducido. Lo anterior ocurre cuando el FRα está bloqueado por autoanticuerpos o no es funcional debido a mutaciones genéticas o alteraciones mitocondriales.[2,14]

Se ha demostrado que el tratamiento coadyuvante con ácido folínico en personas FRα positivos con trastorno de espectro autista, es bien tolerado y benéfico para las funciones cognitivo-con-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

ductuales, incluida la comunicación verbal, el lenguaje receptivo-expresivo, la atención y el comportamiento estereotipado, hiperactividad e irritabilidad, metilación, actividad del glutatión y estrés oxidativo.[12-18]

Se sugiere que el ácido folínico se administre como suplemento para reducir los síntomas del habla y el comportamiento en niños con trastorno de espectro autista.[15,17]

Epilepsia y convulsiones

Las alteraciones mayormente asociadas con la aparición de este trastorno neuropsiquiátrico se deben a las mutaciones del gen FOLR1; gen responsable de codificar el receptor de folato alfa (FRα). Estas mutaciones afectan, predominantemente, el transporte de folato cerebral, dando lugar a concentraciones bajas de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) en el líquido cefalorraquídeo;[10,19,20] como también se asocia, por otro lado, con una mutación de la DHFR,[3,8] considerando que el plexo coroideo es rico en FRα y es el sitio principal de suministro de folato al cerebro.[2]

Se han reportado pacientes con convulsiones intratables a pesar de recibir tratamiento con antiepilépticos. Para estos casos resistentes, el inicio de la terapia coadyuvante con ácido folínico produjo mayor control de las convulsiones y elevación de las concentraciones de 5-MTHF en líquido cefalorraquídeo.[3,8,10,19,20] También, se observaron mejoras en los trazos del electroencefalograma,[9,10,19] por lo que hubo una mejoría notable en la marcha,[10,19] en la desaparición de la corea y en la interacción social;[19] incrementando así su calidad de vida y permitiendo la reducción de las dosis de medicación antiepiléptica.[21]

Por tanto, se confirma que la terapia con ácido folínico puede revertir los síntomas clínicos, reducir las anomalías y mejorar el funcionamiento cerebral e, incluso, prevenir mayor neurodegeneración.[19,20,21]

Oncología

Es importante recalcar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

Cáncer colorrectal

En todo el mundo, el cáncer colorrectal está entre las tres neoplasias más frecuentes. Según su agresividad y el tamaño del tumor, su tratamiento implica distintos esquemas.[4,22]

Los tratamientos más prescritos en todo el mundo han sido esquemas de quimioterapia basados en 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/leucovorina).[4,22-25] En las células tumorales, el 5-FU en presencia de 5,10-metilentetrahidrofolato inhibe la síntesis del ADN. Por otra parte, la leucovorina, al metabolizarse en 5,10-metilentetrahidrofolato, intensifica la propia eficacia antitumoral del 5-FU.[5,23,24] Aunado a esto, la leucovorina mejora el efecto antitumoral del 5-FU al inhibir la timidilato sintasa y de esta manera la leucovorina,[4] incorporada en una base de 5-FU, aumenta la eficacia del mismo; lo que resulta en mejoría en la tasa de respuesta tumoral y en la tasa de supervivencia general.[25,26] En la actualidad, se ha demostrado que la administración de 5-FU/leucovorina más oxaliplatino o irinotecan mejora significativamente la situación clínica, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal debido a mayor tolerabilidad,[22,23] convirtiendo así la incorporación de 5-FU/leucovorina en un estándar coadyuvante de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal.[27]

Por otra parte, se encontró que el bortezomib, inhibidor de proteasas, en combinación con leucovorina, tiene un efecto superior en la atenuación del tumor creciente, en comparación con cualquiera de estos dos fármacos por sí

solos. El sinergismo entre estos dos fármacos se da por la inducción de la apoptosis mediante la disminución del factor BCL-2, mejoría en la actividad de caspasas y la inhibición del crecimiento tumoral.[4] Sin importar qué esquema se prescriba en el cáncer colorrectal, se han visto mayores beneficios en los esquemas en los que se administra leucovorina como coadyuvante.

Leucemia linfocítica aguda

La administración de altas dosis de metotrexato se ha convertido en el estándar de tratamiento de la leucemia linfocítica aguda pediátrica y adulta.[28-31] El metotrexato es un antimetabolito citotóxico que, tras la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintasa, ocasiona la depleción de las concentraciones intracelulares de folato y, por ende, bloquea la síntesis de ADN y ARN.[28] Si además los pacientes tienen infección o acumulación patológica de líquido, como en la ascitis y en los derrames pleurales, el metotrexato puede secuestrarse y provocar un retraso prolongado en la excreción y, como consecuencia, generar mayor toxicidad, para lo que se requiere un rescate con leucovorina inmediato y más prolongado.[29,31]

El comportamiento de metotrexato se cataloga como agresivo y, por ese motivo, el rescate óptimo de leucovorina es factor clave en la prevención de su toxicidad.[28,29] El metotrexato y la leucovorina son análogos estructurales, por lo que puede comprobarse la capacidad de este último fármaco de restablecer las concentraciones de folato intracelular, ya que no solo normaliza sus reservas, sino que compite, directamente, con el metotrexato por los mecanismos de transporte celular que conducen a la menor captación de éste durante dosificaciones altas consecutivas de metotrexato.[28,30] De manera que se logra observar la disminución de las concentraciones plasmáticas de homocisteína, así como el aumento intracelular de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF).[28]

Después de que el metotrexato lleva a cabo su mecanismo de acción antineoplásico, la leucovorina normaliza las concentraciones de folato intracelular en células sanas y en las afectadas tras la restauración de la síntesis de purinas y pirimidinas; fenómeno denominado principio de sobrerrescate de folato.[28] Después de altas dosis de metotrexato, se administra rescate con leucovorina para reducir los efectos secundarios tóxicos de la propia terapia,[28,30,31] así como para aumentar la efectividad de los esquemas de tratamiento de linfomas y leucemias agudas.[29]

Farmacología y toxicología

Recordar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

Se ha visto que la administración del ácido folínico no afecta el transporte de fármacos como el metotrexato, por lo que se prescribe como tratamiento coadyuvante en pacientes con tumores del sistema nervioso central que reciben terapia con este mismo.[32] También con la quimioterapia con metotrexato a dosis altas y a largo plazo, se ha notado que la suplementación de ácido folínico previene o aminora los efectos adversos de la quimioterapia,[32,33] ya que reduce la formación de hueso endocondral y aumenta la resorción ósea y el contenido de grasa de la médula.[33]

Neurotoxicidad por metotrexato

El metotrexato es un fármaco anticancerígeno comúnmente prescrito en distintos tipos de neoplasias y por este mismo motivo, se administra ácido folínico para aminorar los efectos tóxicos de dichos fármacos.[32]

En el ámbito de los tumores del sistema nervioso central, se ha cuestionado la administración

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

intravenosa del ácido folínico, debido a que reduce las concentraciones de metotrexato en el cerebro,[32] ya que dichos fármacos son análogos.[30,32] Recientemente se comprobó, mediante un estudio en ratas, que al administrar ácido folínico de forma intratecal, no se interfirió con las concentraciones plasmáticas o cerebrales del metotrexato y que el ácido folínico, por su parte, sí tiene un mecanismo protector para los efectos adversos de este fármaco antineoplásico.[32]

La neurotoxicidad inducida por el metotrexato es ciertamente prevenible con una dosis suficientemente alta de ácido folínico para que se logre proteger a las células sanas de los efectos no deseados de metotrexato.[32] Inclusive se ha comprobado que, en humanos, administrar ácido folínico posterior a una dosis alta de metotrexato resulta en mejor estado neuropsicológico, ya que se observó conservación de la capacidad de atención, mejoría en la memoria de trabajo, visual y verbal, así como un juicio social y comprensión más altos.[34]

Toxicidad intestinal por metotrexato

La toxicidad del metotrexato, al ser un análogo de folatos,[32] también tiene efecto intestinal.[35] La dihidrofolato reductasa (DHFR) es una enzima que reduce el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, proceso elemental para el adecuado aprovechamiento del ácido folínico en el cuerpo. Al administrar metotrexato, se inhibe la enzima DHFR y, por ende, se impide dicha reducción.[35] La leucovorina bloquea la inhibición de la DHFR al ser una forma reducida de derivados de folatos, actuando como un antagonista competitivo.[35] Por tanto, se concluyó que la leucovorina reduce los efectos tóxicos del metotrexato en la mucosa intestinal, en la médula ósea y los no deseados, como la pérdida de peso.[35]

La disminución de los efectos tóxicos en la mucosa se atribuye a que la leucovorina revierte el desequilibrio microbiano intestinal causado por el metotrexato. De esta forma, se incrementa la composición de bacterias, como *Bifidobacterium*, agente responsable del aumento de la producción de moco intestinal, lo que a su vez mejora la integridad de la barrera.[35]

Toxicidad ósea por metotrexato

Si bien el metotrexato es uno de los fármacos quimioterapéuticos más prescritos en enfermedades como leucemia linfocítica aguda, osteosarcoma y linfoma no Hodgkin,[33,36] su administración crónica está estrechamente relacionada con la aparición de lesiones óseas severas, como fracturas, así como con disminución de la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos y, por ende,[37] con defectos en el desarrollo y crecimiento;[33] contra lo que no se encuentra, por el momento, un tratamiento preventivo específico.[37]

En modelos de ratas, el metotrexato produce los siguientes efectos adversos: *a)* apoptosis de condrocitos y de osteoblastos metafisarios; *b)* reduce la altura de la capa esponjosa y el volumen trabecular de la esponjosa primaria, así como la densidad osteoblástica; *c)* promueve la separación de la trabecular ósea;[33] *d)* aumenta la densidad osteoclástica, adiposa y la resorción ósea;[37] *e)* participa en la toxicidad de la placa de crecimiento y permite la expresión de IL-1β, IL-6 y TNF-α.[33,37] A pesar de tales efectos adversos, el metotrexato puede ser soportado, siempre y cuando se administre con leucovorina, fluidoterapia apropiada y vigilancia estrecha.[36]

Durante la administración concomitante de ácido folínico se observó lo siguiente: *a)* la leucovorina redujo la apoptosis condrocítica y logró evitar la disminución en la altura de la capa esponjosa primaria;[33,37] *b)* previno la pérdida mineral y del volumen trabecular óseo,[37] permitiendo la aparición de mayor número

de trabéculas y la subsecuente reducción del espaciamiento trabecular;[33] *c)* preservación de la densidad osteoblástica,[37] de las células estromales y de la densidad adiposa y, por ende,[33,37] inhibición de su apoptosis en la capa esponjosa primaria y en la secundaria;[33] *d)* inhibición de la resorción del hueso y de la grasa medular; *e)* menor producción y liberación de IL-1β[33] y *f)* estimula la expresión de la osteocalcina.[37]

Teratogénesis de lamotrigina

La lamotrigina tiene características y mecanismos similares a los de la fenitoína, pues es un antiepiléptico de segunda generación que se ha prescrito por sus propiedades antiepilépticas y para el tratamiento del trastorno de bipolaridad.[38,39]

Se demostró que la monoterapia de este fármaco en mujeres embarazadas causa múltiples anormalidades congénitas en el bebé, anormalidades directamente proporcionales a la dosis administrada.[38] Esta teratogénesis ocurre debido a que los fármacos antiepilépticos, como la lamotrigina, la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico interfieren con el metabolismo del ácido folínico, de la vitamina B_{12} y de la homocisteína, provocando, a su vez, que disminuyan las concentraciones plasmáticas de estos dos primeros y que aumenten las de homocisteína.[38,39]

La disminución del ácido folínico, ocasionada por los fármacos antiepilépticos mencionados, ocurre tras la depleción de folatos por la propia inhibición de la glutamato formiltransferasa, enzima que interfiere con la producción del ácido folínico.[39] Se evidenció que la disminución de la teratogénesis de lamotrigina por la administración de ácido folínico fue significativamente notoria en cuanto a la reducción de malformaciones óseas, específicamente en el esqueleto craneofacial.[38]

Infectología

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunado a enfermedades crónico-degenerativas, como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, hipercolesterolemia e hiperhomocisteinemia, predisponen a una importante lesión endotelial como resultado del sinergismo de tales padecimientos.[40]

Tras la administración de ácido folínico se han reportado diversos beneficios, particularmente vasculares, con respecto a la reactividad endotelial secundaria.[40] La administración de ácido folínico mejora la biodisponibilidad de la tetrahidrobiopterina, un cofactor vitamínico esencial para la acción endotelial de la óxido nítrico sintetasa, que promueve que la óxido nítrico sintetasa se mantenga en su estado acoplado para favorecer el incremento de óxido nítrico en lugar de radicales libres.[40] Asimismo, la administración de ácido folínico aumentó las concentraciones séricas de folatos y redujo las de homocisteína.[40] De igual modo, se ha visto que el ácido folínico tiene capacidad antioxidante directa y, en conjunto con lo mencionado, mejora la función endotelial.[40]

Dermatología

Recordar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

La administración tópica de leucovorina ha demostrado mejoría en la cicatrización de heridas en animales, aumentando la expresión de proteínas, mastocitos y síntesis de colágeno.[1]

Reepitelización secundaria a heridas

Los fibroblastos del tejido conjuntivo promueven el aumento de la expresión de la proteína

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

transportadora de folatos tipo 1 en presencia de radiación ultravioleta, pero tras la aparición de alguna herida traumática, mejoran la recaptación de folatos y, por ende, sus efectos.[1] Tras una mayor biodisponibilidad de colágeno *per se*, se mejora la densidad de la fibra de colágeno y la propia reepitelización y cicatrización de heridas superficiales, favoreciendo la firmeza cutánea.[1]

En las ratas tratadas con leucovorina tópica, estos procesos tisulares se vieron acelerados y se observó aumento en la densidad, mayor distribución de las fibras de colágeno y su deposición en la matriz, así como angiogénesis, quimiotaxis leucocitaria y aceleramiento de la propia cicatrización.[1] Se demostró también aumento en la disponibilidad de mastocitos y mayor expresión de proteínas de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas MMP-1 y MMP-9.[1] Estos mastocitos, a su vez, promueven la activación de los queratinocitos, el depósito subsecuente de queratina y la angiogénesis reactiva tras la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento tisular.[1]

Gastroenterología

Malabsorción de folatos hereditaria

La malabsorción de folatos hereditaria es una enfermedad de carácter autosómico recesivo[41] en la que existe deficiencia de folatos ocasionada por la malabsorción de los mismos y su transporte deficiente al sistema nervioso central por mal funcionamiento del transportador de folato acoplado a protones.[41,42] El ácido folínico es el folato predominante encontrado en el plasma y transportado al cerebro; por ello, esta enfermedad afecta a nivel sistémico y debe tratarse con la reposición del mismo.[42]

La vía intramuscular demostró mayores concentraciones plasmáticas de folatos y, sobre todo, concentraciones normales de folatos en el líquido cefalorraquídeo.[42] Se redujeron los síntomas gastrointestinales y neurológicos,[43] asimismo, disminuyeron las convulsiones y los siguientes síntomas sistémicos: fatiga, fiebre prolongada, diarrea, estomatitis aftosa y normalización de los parámetros de eritrocitos.[42] Por tanto, se concluyó que, a diferencia de la vía oral, las concentraciones de folatos en el líquido cefalorraquídeo pueden llevarse a la normalidad con la administración intramuscular de ácido folínico.[43] Esto se atribuye a que el ácido fólico, a diferencia del folínico, debe reducirse para alcanzar la forma activa de folato.[42]

Genética

Recordar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

Síndrome de Down

En el síndrome de Down o trisomía 21 y, en relación con el metabolismo de los folatos, se encuentran siete genes alterados. Específicamente el gen SLC19A1 es el responsable de codificar el transportador reducido de folatos, transportador encargado de la captura de éstos, por lo que su sobreexpresión se ha relacionado con distintas alteraciones de la cascada metabólica intracelular, produciendo así la deficiencia de folatos o, bien, el uso inadecuado de los mismos.[41,44]

Tras la administración de leucovorina se demostró mejoría en el desarrollo psicomotor y el cociente de desarrollo de los niños con síndrome de Down, particularmente en los tratados con tiroxina.[44,45] Además, no se observaron efectos adversos biológicos relacionados con la administración de leucovorina.[44]

DISCUSIÓN

La relevancia de estudiar y evidenciar los múltiples beneficios del ácido folínico recayó en la

necesidad de comprobar su eficacia como coadyuvante al no solo alcanzar un efecto terapéutico relevante, sino también al ser decisivo para el entendimiento de ciertos sinergismos farmacológicos; para que posteriormente se dirijan nuevas terapias. El análisis de la información extraída sobre el ácido folínico demostró que no solo participa e interviene en funciones metabólicas, intracelulares, particulares o propias de un solo aparato o sistema; sino que, como compuesto intrínseco, es responsable de la síntesis de estructuras trascendentales. Por ende, los resultados de su implementación son ampliamente recomendados y se describen a continuación.

El ácido folínico como coadyuvante mejoró significativamente la condición clínica y, a su vez, la calidad de vida, viéndose reflejado de distintas formas; en los pacientes a los que se administró ácido folínico se atenuaron ciertos síntomas propios de la enfermedad. También se aminoraron, o incluso se revirtieron, los efectos secundarios, como la toxicidad del propio fármaco incluido en el tratamiento. Lo anteriormente mencionado ocurrió principalmente por la acción del ácido folínico como antagonista competitivo y antioxidante. A la par, se reducen las concentraciones de homocisteína, mientras que, por otra parte, se aumenta la concentración intracelular de 5-MTHF y asimismo la administración del ácido folínico generó mejor respuesta tumoral al tratamiento quimioterapéutico y aumentó la tasa de supervivencia general, ya que no solo mejoró la tolerancia, sino también la eficacia de estos fármacos. Por otra parte, la coadyuvancia del ácido folínico restableció las reservas de folato en las enfermedades en las que había depleción del mismo. Por ende, se aceleraron mecanismos fisiológicos de reparación, en los que existió gran disminución de los síntomas, lo que permitió a los pacientes reintegrarse a su entorno social. Esto, aunado a los otros beneficios, confirma la eficacia del ácido folínico como coadyuvante, ya que mejora la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

Los beneficios de la coadyuvancia del ácido folínico son amplios y evidentes ya que, de múltiples formas, se logra mayor efecto terapéutico que termina por mejorar la calidad de vida de los pacientes (**Cuadro 1**). Por tanto, se sugiere realizar futuras investigaciones que logren determinar y estandarizar la dosificación estricta del ácido folínico en los esquemas previamente señalados.

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido folínico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido folínico (leucovorina)*	Beneficios del ácido folínico como coadyuvante
Neuropsiquiatría			
Esquizofrenia intratable	Ramaekers et al. 2014	0.3-1 mg/kg/día por 6 meses	Estabilizó el proceso de la enfermedad. Alivió los síntomas positivos: delirios, alucinaciones, trastornos del habla, pensamientos. Síntomas negativos: aplanamiento del afecto, elogia, abolición. Otros: mejoró la concentración y memoria
	Masingue et al. 2019	25-75 g/día	

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido folínico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido folínico (leucovorina)*	Beneficios del ácido folínico como coadyuvante
Trastorno de espectro autista	Frye et al. 2018	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día por 12 semanas	Mejoró las funciones cognitivo-conductuales, la comunicación verbal, el lenguaje receptivo y expresivo y la atención; redujo el comportamiento estereotipado, la hiperactividad e irritabilidad, metilación, actividad del glutatión y estrés oxidativo
	Frye et al. 2013	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día por 4 meses	
	Batebi et al. 2020	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día	
	Ramaekers et al. 2019	Inicio: 0.5-1 mg/kg/día Si no hay respuesta en 6 meses, aumentar a 2 mg/kg/día. Dosis máxima de 50 mg/día	
	Frye et al. 2013	400 µg 2 veces/día por 3 meses	
	Adams et al. 2011	Suplemento nutricional 550 µg	
Epilepsia-convulsiones	Al-Baradie et al. 2014	Inicio: 0.75 mg/kg/día Se incrementó gradualmente hasta 1.7-2 mg/kg/día	Controló las convulsiones. Elevó las concentraciones de 5-metil-tetrahidrofolato en el líquido cefalorraquídeo Hubo mejoría en los trazos del electroencefalograma. Mejoró la marcha, la interacción social y desapareció la corea. Además, se redujeron las anomalías y el funcionamiento del cerebro e incluso previno mayor neurodegeneración.
	Delmelle et al. 2016	Inicio: 5 mg/kg/día, VO por 9 meses Luego: durante 3 días por IV; 6 mg/kg/día primeras 24 h, luego: 12 mg/kg/día próximas 48 h Se continuó: 20-25 mg/kg IV mensuales	
	Winnie et al. 2014	5 mg/kg/día	
	Ferreira et al. 2016	2 mg/kg/día, vía oral	
	Dill et al. 2011	3 mg/kg/día	
	Cario et al. 2011	5 mg/día	
	Banka et al. 2011	30 mg/día, vía oral	
Oncología			
Cáncer colorrectal	Wang et al. 2017	10 µM por 12 o 24 horas	Actuó como potenciador de la eficacia del 5-fluorouracilo. Mejoró la tasa de respuesta tumoral y la tasa de supervivencia general. Aumentó la tolerabilidad del tratamiento de cáncer colorrectal. Con 5-fluorouracilo/leucovorina más oxaliplatino o irinotecan se mejoraron significativamente la situación clínica, la respuesta a tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal
	Liu et al. 2015	Se inició con 400 mg/m^2 IV dosis única y se continuó cada 2 semanas	
	Tsujimoto et al. 2010	10 mg/kg/día	
	Liu et al. 2018	10, 25 y 30 mg diluidos en diferentes soluciones	
	Hong et al. 2014	20 mg/m^2 de leucovorina por 1-5 días por 4 semanas Otro esquema de 200 mg/m^2 cada 2 semanas	
	Bano et al. 2012	20 mg/m^2 por 5 días cada 5 semanas. Otro esquema de 200 mg/m^2 por 2 días cada 2 semanas	
	Fischer von Weikersthal et al. 2011	500 mg/m^2 semanalmente por 6 semanas	

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido folínico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido folínico (leucovorina)*	Beneficios del ácido folínico como coadyuvante
Leucemia linfocítica aguda	Oosterom et al. 2019	15 mg/m^2	El rescate óptimo de leucovorina fue factor clave en la prevención de la toxicidad por metotrexato
	Reiss et al. 2016	25 mg de leucovorina por vía intravenosa u oral cada 6 horas	
	Oosterom et al. 2020	15 mg/m^2 de leucovorina	
	Ramamoorthy et al. 2013	200 mg/m^2 de leucovorina cada 3 horas	
Farmacología y toxicología			
Neurotoxicidad por metotrexato	Ogushi et al. 2018	0.3 mg	La administración de forma intratecal no interfirió con las concentraciones plasmáticas o cerebrales de metotrexato y tuvo un mecanismo protector respecto a los efectos adversos de este último fármaco
	Bonda-Shkedi et al. 2013	Grupo A: 300-600 mg/m^2 Grupo B: 120-250 mg/m^2	
Toxicidad intestinal por metotrexato	Huang et al. 2020	10 mg/kg cada tercer día	La administración de leucovorina redujo los efectos tóxicos del metotrexato en la mucosa intestinal
Toxicidad ósea por metotrexato	Fan et al. 2012	0.87 mg/kg intraperitoneal y en fase de mantenimiento (día 15-6a semana): 1.3 mg/kg, 2 veces/semana durante 6 semanas	Disminuyó los efectos tóxicos óseos inducidos por metotrexato y evitó la aparición de lesiones severas en pacientes pediátricos
	Dombrowsky et al. 2011	Grupo A:15 mg/m^2 c/6 horas Grupo B: 16 mg/m^2 c/6 horas	
	Raghu Nadhanan et al. 2014	0.75 mg/kg	
Teratogénesis de lamotrigina	Abdulrazzaq et al. 2018	3 dosis de 4 mg/kg	La disminución de teratogénesis por lamotrigina redujo las malformaciones óseas
	Deopa et al. 2018	Grupo A: < 10 ng/mL por 3 meses Grupo B: > 10 ng/mL	
Infectología			
VIH	Grigoletti et al. 2013	5 mg VO por 4 semanas	Aumentó las reservas plasmáticas de folatos y redujo la homocisteína sérica total
Dermatología			
Reepitelización secundaria a heridas	Duman et al. 2018	Grupo A: tópico al 1% Grupo B: tópico al 2.5%	Mejoró la cicatrización de heridas y la actividad de las metaloproteinasas y favoreció la síntesis de colágeno
Gastroenterología			
Malabsorción de folatos hereditaria	Lubout et al. 2020	Dosis oral: 10 mg/kg/día Dosis IM: 20 mg/día	Normalizó las concentraciones de folatos en el líquido cefalorraquídeo Se logró atenuar los síntomas gastrointestinales y neurológicos, disminuyeron las convulsiones y los síntomas sistémicos, como fatiga, fiebre prolongada, diarrea, estomatitis aftosa y normalización de los parámetros de eritrocitos
	Tan et al. 2017	Dosis oral: 30 mg/día, se incrementó a 60 mg/día	
	Manea et al. 2017	Dosis inicial de 5 mg/kg IM. Se mantuvo a 4.5 mg/kg por día IM	

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido folínico como coadyuvante (continuación)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido folínico (leucovorina)*	Beneficios del ácido folínico como coadyuvante
Genética			
Síndrome de Down	Blehaut et al. 2010	1 mg/kg/día por 12 meses	Mejoró el desarrollo psicomotor y cociente de desarrollo en niños con síndrome de Down

* Recordar que ácido folínico también es conocido como leucovorina.

REFERENCIAS

1. Duman N, Duman R, Tosun M, Akıcı M, Göksel E, et al. Topical folinic acid enhances wound healing in rat model. Adv Med Sci 2018; 63 (2): 347-352. doi: 10.1016/j.advms.2018.04.011.
2. Masingue M, Benoist JF, Roze E, Moussa F, Sedel F, Lubetzki C, Nadjar Y. Cerebral folate deficiency in adults: A heterogeneous potentially treatable condition. J Neurol Sci 2019; 396: 112-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.11.014.
3. Banka S, Blom HJ, Walter J, Aziz M, Urquhart J, Clouthier, et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. Am J Hum Genet 2011; 88 (2): 216-225. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.004.
4. Wang S, Wang L, Zhou Z, Deng Q, Li L, Zhang M, et al. Leucovorin enhances the anti-cancer effect of bortezomib in colorectal cancer cells. Sci Rep 2017; 7 (1): 682. doi: 10.1038/s41598-017-00839-9.
5. Khalid BM, Munawar HM, Nauman SHM, Sye RNR, Akram A, Nasim F, et al. UV and visible spectrophotometric method for the determination of leucovorin. J Chem Soc Pak 2012; 34 (6): 1601-1604.
6. Odin E, Sondén A, Carlsson G, Gustavsson B, Wettergren Y. Folate pathway genes linked to mitochondrial biogenesis and respiration are associated with outcome of patients with stage III colorectal cancer. Tumour Biol 2019; 41 (6): 1-10. doi: 10.1177/1010428319846231.
7. Taflin H, Odin E, Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B, Wettergren Y. Relationship between folate concentration and expression of folate-associated genes in tissue and plasma after intraoperative administration of leucovorin in patients with colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2018; 82: 987-997. doi: 10.1007/s00280-018-3690-9.
8. Cario H, Smith DEC, Blom H, Blau N, Bode H, Holzmann K, et al. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. Am J Hum Genet 2011; 88 (2): 226-231. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.007.
9. Tso W, Kwong AK, Fung CW, Wong VCN. Folinic acid responsive epilepsy in ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. Pediatr Neurol 2014; 50 (2): 177-180. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.006.
10. Dill P, Schneider J, Weber P, Trachsel D, Tekin M, Jakobs C, et al. Pyridoxal phosphate-responsive seizures in a patient with cerebral folate deficiency (CFD) and congenital deafness with labyrinthine aplasia, microtia and microdontia (LAMM). Mol Genet Metab 2011; 104 (3): 362-368. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.019.
11. Ramaekers VT, Thöny B, Sequeira JM, Ansseau M, Philippe P, Boemer F, et al. Folinic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. Mol Genet Metab 2014; 113 (4): 307-314. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.002.
12. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. Mol Psychiatry 2012; 18 (3): 369-381. doi: 10.1038/mp.2011.175.
13. Ramaekers VT, Sequeira JM, DiDuca M, Vrancken G, Thomas A, Philippe C, et al. Improving outcome in infantile autism with folate receptor autoimmunity and nutritional derangements: A self-controlled trial. Autism Res Treat 2019; 2019: 1-12. doi: 10.1155/2019/7486431.
14. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mol Psychiatry 2016; 23 (2): 247-256. doi: 10.1038/mp.2016.168.
15. Batebi N, Moghaddam HS, Hasanzadeh A, Fakour Y, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Folinic acid as adjunctive therapy in treatment of inappropriate speech in children with autism: a double-blind and placebo-controlled randomized trial. Child Psychiatry Hum Dev 2020. doi: 10.1007/s10578-020-01072-8.
16. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. BMC Pediatr 2011; 11 (1): 111. doi: 10.1186/1471-2431-11-111.
17. Frye RE, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, et al. Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. Autism Res Treat 2013; 2013: 1-9. doi: 10.1155/2013/609705.

18. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. Nutr Metab 2011; 8 (1): 34. doi: 10.1186/1743-7075-8-34.

19. Al-Baradie RS, Chudary MW. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. Neurosciences 2014; 19 (4): 312-316.

20. Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. Eur J Paediatr Neurol 2016; 20 (5): 709-713. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.021.

21. Ferreira P, Luco SM, Sawyer SL, Davila J, Boycott KM, Dyment DA. Late diagnosis of cerebral folate deficiency: Fewer seizures with folinic acid in adult siblings. Neurol Genet 2015; 2 (1): e38. doi: 10.1212/NXG.0000000000000038.

22. Liu Y, luan L, Xingli W. A randomized Phase ii clinical study of combining panitumumab and bevacizumab, plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOlFiri alone as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and Kras mutation. Onco Targets Ther 2015; (8): 1061-1068. doi: 10.2147/OTT.S81442.

23. Tsujimoto H, Tsukioka S, Ono S, Sakamoto E, Sakamoto K, Tsuta K, et al. Effect of leucovorin on the antitumor efficacy of the 5-FU prodrug, tegafur-uracil, in human colorectal cancer xenografts with various expression levels of thymidylate synthase. Oncol Lett 2010; 1 (6): 973-980. doi: 10.3892/ol.2010.172.

24. Liu W, Wang F, Zhu Y, Li X, Liu X, Pang J, Pan W. Galactosylated chitosan-functionalized mesoporous silica nanoparticle loading by calcium leucovorin for colon cancer cell-targeted drug delivery. Molecules 2018; 23 (12): 3082. doi: 10.3390/molecules23123082.

25. Hong YS, Nam BH, Kim K, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15 (11): 1245-53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70377-8.

26. Bano N, Najam R, Mateen A, Qazi F. High and low dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion for poor-prognosis patients with advanced colorectal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13 (8): 3589-3593. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.8.3589.

27. Fischer von Weikersthal L, Schalhorn A, Stauch M, Quietzsch D, Maubach PA, Lambertz H, et al. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 2011; 47 (2): 206-214. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.022.

28. Oosterom N, Jonge R, Smith DEC, Pieters R, Tissing WJE, Fiocco M, et al. Changes in intracellular folate metabolism during high-dose methotrexate and Leucovorin rescue therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. PloS One 2019; 14 (9): e0221591. doi: 10.1371/journal.pone.0221591.

29. Reiss S, Buie L, Adel N, Goldman DA, Devlin SM, Douer D. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. Ann Hematol 2016; 95 (12): 2009-2015. doi: 10.1007/s00277-016-2795-7.

30. Oosterom N, Fiocco M, Kloos RQH, van der Sluis IM, Pieters R, van Zelst BD, et al. The evaluation of red blood cell folate and methotrexate levels during protocol M in childhood acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer 2020; 20 (1): 940. doi: 10.1186/s12885-020-07422-y.

31. Ramamoorthy SK, Hephziba R. Acute renal failure post high dose methotrexate infusion successfully managed with high dose folinic acid and high flux dialysis. Indian J Hematol Blood Transfus 2013; 29 (2): 90-92. doi: 10.1007/s12288-011-0143-6.

32. Ogushi N, Sasaki K, Shimoda M. Effects of leucovorin (folinic acid) in the methotrexate-treated rat brain. J Vet Med Sci 2018; 80 (5): 760-765. doi: 10.1292/jvms.17-0666.

33. Fan CM, Foster BK, Hui SK, Xian CJ. Prevention of bone growth defects, increased bone resorption and marrow adiposity with folinic acid in rats receiving long-term methotrexate. PLoS One 2012; 7 (10): e46915. doi: 10.1371/journal.pone.0046915.

34. Bonda-Shkedi E, Arush MWB, Kaplinsky C, Ash S, Goshen Y, Yaniv I, Cohen I. The correlation between dose of folinic acid and neurotoxicity in children and adolescents treated for osteosarcoma with high-dose methotrexate (HDMTX). J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35 (4): 271-275. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828c2da1.

35. Huang X, Fang Q, Rao T, Zeng X, Tan Z, Chen L, et al. Leucovorin ameliorated methotrexate induced intestinal toxicity via modulation of the gut microbiota. Toxicol Appl Pharmacol 2020; 391: 114900. doi: 10.1016/j.taap.2020.114900.

36. Dombrowsky E, Jayaraman B, Narayan M, Barrett JS. Evaluating performance of a decision support system to improve methotrexate pharmacotherapy in children and young adults with cancer. Ther Drug Monit 2011; 33 (1): 99-107. doi: 10.1097/FTD.0b013e318203b41e.

37. Raghu Nadhanan R, Fan CM, Su YW, Howe PRC, Xian CJ. Fish oil in comparison to folinic acid for protection against adverse effects of methotrexate chemotherapy on bone. J Orthop Res 2013; 32 (4): 587-596. doi: 10.1002/jor.22565.

38. Abdulrazzaq YM, Shafiullah M, Kochyl J, Padmanabhan R, Bastaki SMA. Ameliorative effects of supplemental folinic acid on lamotrigine-induce fetal malformations in the mouse. Mol Cell Biochem 2018; 446 (1-2): 185-197. doi: 10.1007/s11010-018-3285-0.

39. Deopa B, Parakh M, Dara P, Payal V, Chordiya K, Panday A, et al. Effect of folic acid supplementation on seizure control in epileptic children receiving long term antiepileptic therapy. Indian J Pediatr 2018; 85 (7): 493-497. doi: 10.1007/s12098-018-2608-1.

40. Grigoletti SS, Guindani G, Moraes RS, Ribeiro JP, Sprinz E. Short-term folinic acid supplementation improves vascular reactivity in HIV-infected individuals: A randomized trial. Nutrition 2013; 29 (6): 886-891. doi: 10.1016/j.nut.2013.01.015.

41. Tan J, Li X, Guo Y, Xie K, Wang J, Ma J, Jiang L. Hereditary folate malabsorption with a novel mutation on SLC46A1. Medicine 2017; 96 (50): e8712. doi: 10.1097/MD.0000000000008712.

42. Lubout C, Goorden S, Hurk KVD, Nynke BJ, Koningsbruggen SV, et al. Successful treatment of hereditary folate malabsorption with intramuscular folinic acid. Pediatr Neurol 2020; 102: 62-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.009.

43. Manea E, Gissen P, Pope S, Heales S, Batzios S. Role of intramuscular levofolinate administration in the treatment of hereditary folate malabsorption: report of three cases. JIMD Rep 2017; 39: 7-12. doi: 10.1007/8904_2017_39.

44. Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, Portzamparc V, Poret G, et al. Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. Plos One 2010; 5 (1): e8394. doi: 10.1371/journal.pone.0008394.

45. Lott T, Doran E, Nguyen V, Tournay A, Head E, Gillen D. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. Am J Med Genet A 2011; 155 (8): 1939-1948. doi: 10.1002/ajmg.a.34114.

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 (3): 586-594.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3934

Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Application of the IMPROVE bleeding scale in patients at risk of venous thromboembolic disease.

Laura Alejandra Lambis-Loaiza

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad constituida por dos espectros, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar que, a pesar de ser una enfermedad con morbilidad y mortalidad altas, es prevenible. En Colombia esta enfermedad tiene incidencia del 7% en pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados y conlleva un riesgo de mortalidad del 14.8%. Como herramienta para medir el riesgo de sangrado se desarrolló la escala IMPROVE y ésta, según el *American College of Chest Physicians*, es la que debe tomarse como base; la escala IMPROVE consta de 13 variables y el riesgo de sangrado aumenta si el paciente tiene un puntaje igual o mayor de 7. La validación externa que se realizó de la escala IMPROVE en 2014 demuestra que representa un gran avance en cuanto a evitar daños innecesarios en los pacientes médicos hospitalizados al hacer uso excesivo de profilaxis y, además, representa una gran ayuda en cuanto a la evaluación de la población en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo venoso; hemorragia; embolismo pulmonar; profilaxis posexposición.

Abstract

Venous thromboembolic disease is a disease consisting of two spectra, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which despite being a disease of high morbidity and mortality, is preventable. In Colombia, this disease has an incidence of 7% in hospitalized medical and surgical patients and carries a mortality risk of 14.8%. As a tool to measure the risk of bleeding, the IMPROVE scale was developed and this, according to the American College of Chest Physicians, should be taken as a basis; the IMPROVE scale consists of 13 variables and the risk of bleeding increases if the patient has a score ≥ 7. The external validation performed on the IMPROVE scale in 2014 shows that it represents a great advance in terms of avoiding unnecessary damage to the hospitalized medical patients when using excessive prophylaxis and also represents a great help in terms of assessing the population at risk for venous thromboembolic disease.

KEYWORDS: Venous thromboembolism; Hemorrhage; Pulmonary embolism; Post-exposure prophylaxis.

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

Recibido: 11 de febrero 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Laura Alejandra Lambis Loaiza
laura.lambis@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Lambis-Loaiza LA. Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Med Int Méx 2022; 38 (3): 586-594.

ANTECEDENTES

La enfermedad tromboembólica venosa tiene dos espectros, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, a pesar de ser una enfermedad con morbilidad y mortalidad altas y que muchas veces es asintomática, es prevenible.[1,2,3] Esta enfermedad no solo implica un riesgo agudo de mortalidad, sino que a largo plazo se asocia con el síndrome postrombótico y con la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.[4,5]

Esta afección es la tercera causa de enfermedad cardiovascular luego del infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular.[2] En Estados Unidos, una revisión realizada por White y su grupo en 2003 indicó que la mortalidad dentro del mes tras el diagnóstico alcanza el 6% en pacientes con trombosis venosa profunda y el 12% en sujetos con embolismo pulmonar.[2,6,7] La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es de 117 por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos y ocurren 300,000 muertes aproximadamente de manera anual en ese país; por otro lado, en Europa, la mortalidad es de 400,000 muertes al año.[1,8,9] Con respecto a Colombia, la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es del 7% en pacientes hospitalizados por condiciones médicas y quirúrgicas, y el riesgo de mortalidad hospitalaria por esa condición es del 14.8%.[1,2,10]

Los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa pueden ser modificables o no y consisten en la edad, hospitalizaciones recientes, cirugías recientes, cáncer (oculto o activo), infecciones, inmovilización prolongada, embarazo, síndrome mieloproliferativo, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, entre otros.[11,12,13] Hay tres periodos en los que aumenta el riesgo de sufrir la enfermedad tromboembólica venosa y son:[14]

- El periodo agudo de hospitalización, que comprende aproximadamente entre 6 y 14 días.[14]
- El periodo posterior al alta hospitalaria, que comprendería hasta los 45 días.[14]
- La fase o periodo de enfermedad crónica.[14]

En la bibliografía se proponen algunas estrategias para prevenir esta enfermedad en los pacientes médicos hospitalizados, por ejemplo lo presentado en el estudio de Gerotziafas, donde se incluye lo siguiente:[13]

1. Implementación de protocolos preventivos y guías hospitalarias.[13]
2. Tener disponibilidad de una herramienta para medir el riesgo funcional y educar al personal médico sobre el uso de ellas.[13]
3. Educación continua de médicos y enfermeras sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa.[13]
4. Implementar sistemas computados para la recolección de datos.[13]
5. Tener equipos multidisciplinarios para guiar el proyecto.[13]

Asimismo, se desarrolló la escala IMPROVE, ésta se utiliza para medir el riesgo de sangrado de los pacientes y el *American College of Chest Physicians* en su novena edición la recomiendan para tomarla como base, esta última escala se desarrollará a profundidad más adelante.[15]

Tromboprofilaxis en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

En el estudio realizado por Tapson y su grupo se menciona que la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa confirmada en pacientes médicos gravemente enfermos varía entre el

5 y el 15% y puede llegar a reducirse a la mitad o dos tercios con la profilaxis adecuada.[16] Hay estudios que han demostrado que en ausencia de tratamiento tromboprofiláctico la incidencia de trombosis venosa profunda adquirida en los hospitales es del 10 al 40% entre los pacientes con afección médica o de cirugía general y entre un 40 y un 60% en los pacientes con cirugía ortopédica mayor, por lo que esto demuestra la importancia de dar tromboprofilaxis a los pacientes y así evitar eventos adversos y la morbilidad inherente que es propia de la enfermedad.[17,18]

En los pacientes médicos hospitalizados, realizar una profilaxis farmacológica por menos de 14 días ha demostrado ser efectiva, segura y logra reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en un 50 al 60%, en contraparte con las guías de práctica clínica internacionales que señalan que las medidas profilácticas efectivas en los pacientes hospitalizados son del 40% de los casos.[19-22] Por lo anterior se diseñaron guías de práctica clínica del *American College of Chest Physicians* que pretenden determinar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa adquirida en el hospital y así determinar si los pacientes con un perfil de riesgo-beneficio favorable deben recibir quimioprofilaxis.[23] Sin embargo, los datos indican que muchos pacientes no reciben el tratamiento farmacológico y esto es debido a que los médicos temen al sangrado que pueda ocurrir en dichos pacientes.[23,24] Ejemplo de esto es el estudio Curve realizado en Canadá en 2007 que reveló que de los 1894 pacientes incluidos en el estudio, el 90% requirió tromboprofilaxis pero solo el 16% de ellos la recibió de manera adecuada.[25,26] Por otro lado, el estudio observacional realizado por Atmakusuma y su grupo evaluó la subutilización y la prescripción inadecuada de los anticoagulantes, en primer lugar, se observó que en un 46% de los pacientes no se estaba dando profilaxis o no estaba indicada y esto dado por la falta de cumplimiento médico, además, este estudio se comparó con otros, por ejemplo, el ARTEMIS, MEDENOX y PREVENT.[27] Se concluyó que la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa era similar en todos los estudios comparados, y que hay subutilización de heparinas de bajo peso molecular comparada con la heparina no fraccionada, ya que los médicos consideran esta última más segura, de mejor control y menor costo.[27] Además, en el estudio publicado por Dennis y colaboradores, en el que se incluye a Colombia, se describe que las aplicaciones de las guías de práctica clínica para la evaluación del riesgo son subutilizadas en pacientes que se beneficiarían de ellas.[28]

En la guía del *American College of Chest Physicians* en su novena edición clasificaron a los pacientes en dos grupos según el riesgo, el de bajo riesgo y el de alto riesgo; los pacientes no quirúrgicos se clasificaron con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según la escala PADUA y los pacientes quirúrgicos no ortopédicos según la escala Caprini y Rogers, por último, para definir el riesgo de sangrado se toma como referencia la escala IMPROVE.[15]

La tromboprofilaxis es uno de los tres pilares de acción para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa, entre los cuales están también los métodos mecánicos y las medias de compresión elástica.[29] Entre los objetivos del tratamiento de tromboprofilaxis están evitar secuelas a largo plazo, como la recurrencia de la trombosis venosa profunda, síndrome postrombótico e hipertensión pulmonar.[30,31]

Indicaciones de tratamiento

Según la guía de práctica clínica de la *American College of Chest Physicians* los pacientes hospitalizados severamente enfermos, sea por insuficiencia cardiaca o una enfermedad respiratoria severa, deben recibir profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o fondaparinux.[32]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3934

Otras indicaciones para que los pacientes reciban el tratamiento tromboprofiláctico son la existencia de factores de riesgo como se ilustra en el **Cuadro 1**.[30,33,34] De acuerdo con lo anterior, existe evidencia de que a los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa se les estratifica en si tienen riesgo mayor o débil, es decir, si es provocada por factores de riesgo mayor transitorios, como: hospitalización, cirugía, reposo, requieren tratamiento anticoagulante no más de tres meses. Sin embargo, si el factor de riesgo es débil, por ejemplo, anestesia menor de 30 minutos, movilidad reducida o el factor de riesgo está ausente, la discusión sobre el tratamiento se basa en las indicaciones de estudios de trombofilia congénita o adquirida, su oportunidad, y más importante, la relevancia que le damos a los mismos.[35]

Complicaciones del tratamiento

Las principales complicaciones que pueden ocurrir cuando se administra el tratamiento tromboprofiláctico son la hemorragia y la trombocitopenia inducida por heparina, este fenómeno se da luego de 4 días de tratamiento y aunque la trombocitopenia es lo más común, en el 25% de los casos puede sobrevenir trombosis venosa, ya sea manifestándose como embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda con mortalidad del 18.8 al 50%.[30,36]

Cuadro 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

- Edad mayor de 40 años
- Artroplastia de cadera y rodilla
- Obesidad
- Embarazo
- Enfermedad renal crónica
- Presencia de catéter venoso central
- Padecer trombofilias
- Tabaco
- Quimioterapia
- Terapia de reemplazo hormonal
- Anticonceptivos orales
- Insuficiencia cardiaca congestiva crónica o descompensada
- Insuficiencia respiratoria
- Sepsis
- Enfermedad tromboembólica venosa previa
- Enfermedad neurológica con déficit motor
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cáncer activo

Elaborado por los autores con base en estudios realizados.[30,33,34]

En el estudio realizado por Gazitúa y su grupo con respecto a los eventos hemorrágicos, la tasa de sangrado mayor no se diferencia del placebo en la mayor parte de los ensayos realizados con enoxaparina, dalteparina y fondaparinux, y con respecto a la trombocitopenia inducida por heparina, ésta varía del 1 al 3% para heparina no fraccionada y del 0 al 0.8% para heparinas de bajo peso molecular, que llegan a alcanzar una tasa de mortalidad cercana al 30%.[30]

Muñoz y colaboradores, en su estudio realizado en 2009, concluyeron que también una de las complicaciones que podría ocurrir sería la recidiva de la enfermedad al haber anticoagulación ineficaz.[37]

Fármacos para el tratamiento tromboprofiláctico

Entre los métodos farmacológicos se cuenta con heparinas, tanto de bajo peso molecular como fraccionada, fondaparinux, warfarina, hirudinas y los nuevos anticoagulantes orales.[29]

La heparina no fraccionada es uno de los fármacos más prescritos, que inhibe las funciones de los factores Xa y IIa.[33] Tiene baja biodisponibilidad y una vida media de 1.5 a 3 horas según el modo de administración del medicamento y, por último, es importante tener en cuenta que su efecto puede revertirse con protamina.[33]

Con respecto a la heparina de bajo peso molecular, es importante saber que su acción es más específica sobre el factor Xa de la coagulación y

se considera mejor antitrombótico que anticoagulante.[33] Al tener mayor disponibilidad que la heparina no fraccionada, su acción es más predecible.[33] Con respecto a su eliminación, como es a nivel renal, debe tenerse precaución con los pacientes con insuficiencia renal.[33]

En cuanto a los inhibidores de la vitamina K, la acción que tienen estos medicamentos varía de paciente en paciente, por lo que el seguimiento con pruebas de laboratorio es esencial. La medición se hace a través del INR (por sus siglas en inglés: *International Normalized Ratio*), que es una prueba que ha permitido igualar la gran variabilidad que presenta el tiempo de protrombina y esto se debe al tiempo de vida media que difiere entre los diferentes factores de la coagulación que inhiben.[33] Además, su manejo es complejo, el margen terapéutico es muy estrecho y tienen muchas interacciones con fármacos y con la ingesta dietética de vitamina K o el alcohol y ciertas enfermedades.[38]

Por último, se encuentran los nuevos anticoagulantes orales, entre los cuales hay 4 con más desarrollo clínico avanzado y son: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.[38] Estos fármacos inhiben de manera directa al factor de coagulación que tengan como fin, es decir, la trombina o el factor Xa, pero la desventaja que tienen es que aún no se cuenta con antídoto para algunos de ellos; sin embargo, una actualización realizada en 2017 por Berkovits y su grupo mencionan que se encuentra un antídoto para dabigatrán llamado idarucizumab, que es un anticuerpo monoclonal prescrito para tratar sobredosis por aquel anticoagulante.[38,39] Entre sus indicaciones están, por ejemplo, la artroplastia de rodilla y cadera, prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular y el que compete en este artículo, la enfermedad tromboembólica venosa.[40]

Hasta 2007 no se contaba con estudios que reportaran información lo suficientemente clara sobre el tratamiento tromboprofiláctico en pacientes médicos agudamente enfermos hospitalizados, por lo que se desarrolló el estudio IMPROVE (por sus siglas en inglés: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) que pretendía evaluar este objetivo.[1,41] Más adelante se hablará del estudio IMPROVE y qué beneficios dejó en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

Índice de riesgo de sangrado IMPROVE

Se trata de un estudio multicéntrico, diseñado para evaluar las prácticas profilácticas de la enfermedad tromboembólica venosa y los resultados clínicos en pacientes médicos hospitalizados, dicho estudio recolectó información de más de 15,000 pacientes agudamente enfermos en 52 hospitales en el periodo comprendido entre julio de 2002 y septiembre de 2006 en 12 países, entre los cuales estaba Colombia.[9,16,19] Entre los resultados del estudio se encontró que la profilaxis adecuada se obtuvo entre el 62 y el 64% a nivel internacional, pero con respecto a Colombia se encontró que se dio la tromboprofilaxis en el 76% de los pacientes aptos para recibirla, es decir, que en Colombia hubo mejor formulación del tratamiento que en el resto del mundo; sin embargo, en este país el error de formulación de la profilaxis en los pacientes de bajo riesgo fue mayor que el resultado promedio del resto de los países participantes.[42] Entre los objetivos del estudio estaban: determinar las tasas de hemorragias mayores en el hospital que fueran clínicamente significativas, identificar factores independientes que ocurrían al momento de la admisión que estuvieran asociados con el sangrado en el hospital y proponer un índice de sangrado para evaluar, al momento de la admisión, el riesgo de hemorragia.[9]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3934

El estudio IMPROVE desarrolló una escala de sangrado que consiste en 13 variables clínicas y de laboratorio, que se asociaron de forma independiente con el sangrado en el hospital, éstas son: insuficiciencia renal que se divide en 2 de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG), insuficiencia hepática, sexo masculino, edad mayor de 85 años, edad entre 40 y 84 años, padecer cáncer activo, enfermedad reumática, tener catéter venoso central, estancia en cuidados intensivos, valor de plaquetas menor de 50,000/mm^3, episodio de sangrado tres meses antes de la admisión y coexistencia de úlcera gastroduodenal activa (**Cuadro 2**).[2] Cada factor se evalúa entre 1 y 5 puntos y, a partir de un puntaje de 7, el riesgo de sangrado comienza a aumentar, por lo que los pacientes con 7 o más puntos son considerados en alto de riesgo de sangrado y los sujetos con menos de 7 puntos se consideran con bajo riesgo de sangrado.[8]

Una de las variables dentro de la escala IMPROVE es la existencia de catéter venoso central, relevante ya que los pacientes con comorbilidades graves agudas tienden a tener estos tipos de acceso, por ejemplo, los pacientes que han tenido operaciones recientes, diagnóstico de cáncer, trombofilias, inmovilización en cama, hemodiálisis, embarazo y diabetes requieren catéter.[43] Un estudio menciona que en la UCI el 33% de los pacientes tenían trombosis venosa y de ellos el 15% tenían catéter venoso central.[43] Además, este mismo estudio menciona que la localización del catéter influye en la aparición de la enfermedad, por ejemplo, el 12% de las trombosis son por localización en la yugular y femoral, mientras que un 8% son de localización subclavia.[43]

El antecedente de cáncer también se encuentra como variable dentro de la escala IMPROVE y

Cuadro 2. Escala de sangrado IMPROVE

Factores de riesgo	Puntos
Úlcera gastroduodenal activa	4.5
Conteo de plaquetas < 50000/mm^3	4
Edad igual o mayor de 85 años	3.5
Edad entre 40-84 años	1.5
Insuficiencia hepática (INR > 1.5)	2.5
Insuficiencia renal con TFG < 30 mL/min	2.5
Insuficiencia renal con TFG entre 30 y 59 mL/min	1
Estancia en UCI	2.5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Sexo masculino	1
Catéter venoso central	2
Episodio de sangrado 3 meses antes del ingreso	4
Puntaje total	
Riesgo alto si es igual o mayor de 7. Bajo riesgo si es menor de 7.	

INR: *International Normalized Ratio*; TFG: tasa de filtración glomerular; UCI: unidad de cuidados intensivos.
Cuadro elaborado por los autores con base en estudios realizados.[2,8]

se ha corroborado la relación de estos dos.[44,45] Se habla de que la relación es más estrecha con tumores sólidos con una incidencia del 4 al 5%; sin embargo, hay estudios que también lo relacionan con neoplasias hematológicas, con una incidencia entre el 3 y el 13%.[44,45] Un metanálisis realizado en 2010 que incluyó 18,018 pacientes demostró una incidencia del 6.4% de eventos trombóticos en pacientes diagnosticados de linfoma, entre los cuales el 3.8% de los casos estaban presentes al diagnóstico de la neoplasia, un 95% aparecieron durante el tratamiento de quimioterapia y el 1.2% después del mismo.[46] A pesar de la relación que hay entre el cáncer y la trombosis, los oncólogos no dan indicaciones para la tromboprofilaxis debido al riesgo de sangrado que tienen estos pacientes y, por ser muchas veces subdiagnosticado, el soporte óptimo de cuidado para el paciente con cáncer no se realiza de manera adecuada.[44,47]

En un estudio realizado por Chamoun y su grupo, se evaluó la seguridad de la profilaxis farmacológica de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad hepática crónica, que también es una de las variables del estudio IMPROVE;[48] los resultados de este estudio revelan que las tasas de sangrado fueron más altas con respecto a otros estudios donde se valida dicha escala, por ejemplo, el estudio de Rosenberg y su grupo, los autores del estudio justifican que los resultados se debieron a que se incluyó una definición más amplia de sangrado con respecto a los demás estudios donde se evaluaba la enfermedad hepática crónica.[48] Se concluye entonces en el estudio que la escala IMPROVE aplicada al momento de la admisión es de mucha ayuda para definir qué pacientes necesitan o no profilaxis farmacológica.[48]

La validación externa de la escala IMPROVE realizada por Rosenberg y su grupo en 2014 demuestra que una de las ventajas de esta escala es que representa un gran avance clínico en el área de evaluación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos hospitalizados por medio de mejorías en la evaluación de la población en riesgo de tal enfermedad, evitando así daños innecesarios en los pacientes al hacer un uso excesivo de la tromboprofilaxis.[49]

Lo anterior demuestra que, aunque la escala no es de mucho uso, representa una ayuda para diagnosticar a los pacientes con riesgo de sangrado basándose en sus enfermedades de base y los factores de riesgo que tienen, por lo que sería de gran utilidad realizar más estudios de validación.

CONCLUSIONES

El estudio IMPROVE representa una gran ayuda para poder diagnosticar a los pacientes médicos al momento de su ingreso a los centros de salud, fue un gran estudio que tuvo en cuenta muchos países y se han hecho varias investigaciones para validar la escala a nivel mundial; sin embargo, es de muy poco uso, ya que no hay mucha información en la bibliografía al respecto, por lo que sería relevante realizar más investigaciones. Asimismo, esta escala representa una gran ventaja en relación con el uso excesivo de la tromboprofilaxis, ya que, si se sigue de manera adecuada, no será necesario excederse con el tratamiento.[49]

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se dispone de varios anticoagulantes, cada uno con mecanismos de acción diferentes, pero en sí su finalidad es evitar la aparición de la enfermedad en los pacientes con los factores de riesgo mencionados, deben tenerse en cuenta los efectos adversos de los medicamentos y es muy importante considerar que algunos tienen antídoto.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3934

REFERENCIAS

1. Arias J, Rodríguez R, Naranjo F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. Rev Colomb Cardiol 2016; 23 (5): 375-382.
2. Martínez-Montalvo CM, Mondragón-Cardona A, Maluche-Osorio A, Tovar-Medina JP, Salamanca-Muñoz DF, Trujillo-Silva GC, et al. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. Acta Med Peru 2018; 35 (2): 108-15.
3. Vázquez F, Watman R, Vilaseca A, Rodriguez V, Cruciani A, Korin J. Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la argentina. Medicina 2013; 73 (2): 1-26.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371 (9610): 387-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
5. Gómez I, Súarez C, Gómez JF, Betegón L, de Salas M, Rubio C. Impacto presupuestario para el sistema nacional de salud de la prevención del tromboembolismo venoso con apixabán en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. Rev Esp Salud Pública 2012; 86 (6): 601-612.
6. Romero JJ, Rodríguez RM, Naranjo F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. Rev Colomb Cardiol 2016; 23 (5): 375-382.
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): 14-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
8. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. Thromb Haemost 2016; 116 (3): 530-6. DOI: 10.1160/TH16-01-0003.
9. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. IMPROVE investigators.Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest 2011; 139 (1): 69-79. DOI: 10.1378/chest.09-3081.
10. Ordoñez J, Palacios A. Análisis costo-efectividad de Apixaban versus Enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla en Colombia. Rev Colomb Ortop Traumatol 2016; 30 (4): 133-140.
11. Johnson SA, Eleazer GP, Rondina MT. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of venous thromboembolism in older adults. J Am Geriatr Soc 2016; 64 (9): 1869-78. DOI: 10.1111/jgs.14279.
12. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Br J Haematol 2008; 141 (5): 587-97. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07089.x.
13. Gerotziafas GT, Papageorgiou L, Salta S, Nikolopoulou K, Elalamy I. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. Thromb Res 2018; 164 (Suppl 1): S62-S69. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.004.
14. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. Thromb Haemost 2017; 117 (9): 1662-1670. DOI:10.1160/TH17-03-0168.
15. Thériault T, Touchette M, Goupil V, Echenberg D, Lanthier L. Thromboprophylaxis adherence to the ninth edition of American college of chest physicians antithrombotic guidelines in a tertiary care centre: a cross-sectional study. J Eval Clin Pract 2016; 22 (6): 952-957. DOI: 10.1111/jep.12569.
16. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, Et al. IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest 2007; 132 (3): 936-45. DOI: 10.1378/chest.06-2993.
17. Páramo J, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gamoa E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónico en pacientes hospitalizados. Rev Med Uni Navarra 2006; 50 (1): 17-23.
18. Schönfeld D, Ortiz C, Vanoni S, López A, Precerutti J, Penizzotto M, Et al. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes adultos sometidos a cirugía, Estudio miltícéntrico en instituciones públicas y privadas de Argentina. Rev Am Med Resp 2012; 4: 140-147.
19. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest 2011; 140 (3): 706-714. DOI: 10.1378/chest.10-1944.
20. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, Et al; MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. N Engl J Med 2018; 379 (12): 1118-1127. DOI:10.1056/NEJMoa1805090.
21. Cabrera A, Hernández EJ, Guzmán G, Laguna G, Pliego C, Zendejas JL, Et al. Tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México. Med Int Méx 2017; 33 (6): 746-753.
22. Silveira G, López I, Carlomagno A, De Ándres F, Ventura V, Baccelli A, Et al. Evaluación de la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. Rev Urug Med Interna 2017; 2 (1): 21-24.
23. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl) :7S-47S. DOI: 10.1378/chest.1412S3.

24. Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, et al. Validation of the international medical prevention registry on venous thromboembolism bleeding risk score. Chest 2016; 149 (2):372-9. DOI: 10.1378/chest.14-2842.
25. Gharaibeh L, Sartawi H, Ayyad D, Juma T, Albassoumi K, Ismail E. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in a major hospital in a developing country. Int J Clin Pharm 2017; 39 (4): 881-887. DOI: 10.1007/s11096-017-0494-7.
26. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, Glezer S, Thabane L, Sebaldt RJ; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. Thromb Res 2007; 119 (2): 145-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.01.011.
27. Atmakusuma TD, Tambunan KL, Sukrisman L, Effendi S, Rachman A, Setiawati A, Et al. Underutilization of anticoagulant for venous thromboembolism prophylaxis in three hospitals in Jakarta. Acta Med Indones 2015; 47 (2): 136-45.
28. Dennis R, Roa J, Villadiego J, Méndez F, Vieda E, Restrepo H. Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. Biomedica 2011; 31: 200-8.
29. Sáenz O, Vergara V, González F, Bonilla P, Russi J, Rojas A, Et al. Estudio PETRO: evaluación de tromboprofilaxis y riesgo embólico en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia. Rev Colomb Neumol 2017; 29 (1): 7-18.
30. Gazitúa R, Saavedra S, Conte G, Figueroa M. Tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados. ¿A todos por igual?. Rev Hosp Clin Univ Chile 2015; 26: 185-97.
31. Nieto JA, Cámara T, Camacho I; MEDITROM Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. A retrospective multicenter study. Eur J Intern Med 2014; 25 (8): 717-23. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.07.005.
32. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.
33. Espinoza A. Tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico. Rev Chil Anestesia 2008; 37: 9-20.
34. Viruez JL, Vera O, Torrez K. Enfermedad tromboembólica venosa: ¿Una patología frecuente poco reconocida? Rev Med La Paz 2011; 17 (2): 13-20.
35. De Ándres F, Ventura V, Silveira G, Carlomagno A, Baccelli A, López I, Et al. Estudio de una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en seguimiento ambulatorio. Rev Urug Med Interna 2017; 2: 29-32.
36. Lixon A, Rahman EU, Mohan CA, Bhattarai B, Schmidt F. An unusual case of bilateral pulmonary embolism in a patient on dual venous thromboprophylaxis, secondary to heparin induced thrombocytopenia. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018; 8 (6): 376-379. DOI: 10.1080/20009666.2018.1554099.
37. Muñoz M, Serrano M, Díaz L, Cigüenza R, Antolín J. Enfermedad tromboembólica venosa: análisis de 239 casos. An Med Interna 2006; 23 (12):565-568.
38. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl 2013; 13 (C): 33-41. DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70057-8.
39. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Rev Chil Cardiol 2017; 36: 254-263. DOI: 10.4067/S0718-85602017000300254.
40. Jaramillo R, Jiménez J. Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. Rev Fac Med 2016; 64 (2): 295-308.
41. Dennis R, Acevedo J, Restrepo H, Hernández J, Rivas E, Sabogal J. ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? Acta Med Colomb 2009; 34 (1): 11-16.
42. Diaztagle J, Cely J, Sánchez J, Sánchez F, Mendoza E. Tromboprofilaxis en el paciente médico hospitalizado por medicina interna. Acta Médica Colombiana 2015; 40 (3): 227-233.
43. Rivast R. Complicaciones mecánicas de los accesos venosos centrales. Rev Med Clin Condes 2011; 22 (3): 350-360.
44. Fuente R, Gutiérrez D, Pedrosa M, Flota C, Vaquero C. Trombosis focal de vena femoral común: manifestación inicial de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Rev Colomb Cancerol 2018; 22 (1): 53-56. DOI: 10.1016j.rccan.2017.05.003.
45. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Garcia D, Et al; IPDMA heparin use in cancer patients research group. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol. BMJ Open 2016; 6 (4): e010569. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010569.
46. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood 2010; 115 (26): 5322-8. DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624.
47. Korte W. Cancer and thrombosis: an increasingly important association. Support Care Cancer 2008; 16 (3): 223-8. doi: 10.1007/s00520-007-0376-y.
48. Chamoun N, Ramia E, Lteif C, Salameh P, Zantout H, Ghanem G, Et al. Assessment of bleeding in chronic liver disease and coagulopathy using the IMPROVE bleeding criteria. Curr Med Res Opin 2018: 1-7. DOI: 10.1080/03007995.2018.1525343.
49. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. J Am Heart Assoc 2014; 3 (6): e001152. DOI: 10.1161/JAHA.114.001152.

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (3): 595-605.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3963

Infecciones necrosantes de tejidos blandos. ¿Cómo identificarlas, clasificarlas y tratarlas?

Necrotizing soft tissue infections. How to identify, classify and treat them?

Eduardo Tuta-Quintero,[1] Alejandro Rueda-Rodríguez,[1] Yesid Fabián Mantilla-Flórez[2]

Resumen

Las infecciones necrosantes de tejidos blandos se conocen como una urgencia quirúrgica, afectan principalmente las fascias subcutáneas produciendo necrosis de rápida evolución y afectación sistémica potencialmente mortal. Son enfermedades poco comunes con una incidencia anual de 2 casos por cada 100,000 habitantes. En estadios tempranos la manifestación clínica se distingue por lesiones cutáneas y dolor desproporcionado, en estadios avanzados el daño sistémico es típico. El índice de infecciones necrosantes de tejidos blandos (*Score for Necrotizing Soft Tissue Infection*, LRINEC) se usa en la práctica clínica para cuantificar el riesgo de fascitis necrosante; sin embargo, debe correlacionarse con las manifestaciones clínicas y las imágenes diagnósticas. El desbridamiento quirúrgico agresivo dentro de las primeras 6 a 12 horas tras el ingreso, el manejo antibiótico de amplio espectro y la reanimación hídrica adecuada son pilares fundamentales para el manejo de esta afección, el diagnóstico definitivo es dado por una biopsia tisular durante el desbridamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Fascitis necrosante; infecciones de tejidos blandos; laboratorio; tratamiento.

Abstract

Necrotizing soft tissue infections are known as a rare surgical emergency, mainly affecting subcutaneous fasciae with rapidly evolving necrosis and potentially fatal systemic involvement. In the early stages the clinical presentation is characterized by skin lesions and disproportionate pain, in advanced stages the systemic compromise is typical. LRINEC (Laboratory Risk Indicator for NECrotizing Fasciitis Score) is used in clinical practice to calculate the risk for necrotizing fasciitis; however, it must be correlated with clinical manifestations and diagnostic images. Due to its rapid spread associated with high mortality, diagnostic images should not delay adequate medical management. Aggressive surgical debridement within the first 6-12 hours after admission, broad-spectrum antibiotic management and adequate fluid resuscitation are fundamental items in the management of this condition, the definitive diagnosis is achieved by tissue biopsy during surgical debridement. Multidisciplinary intervention has significant impact mortality and optimizes treatment.

KEYWORDS: Necrotizing fasciitis; Soft tissue infections; Laboratory; Therapeutics.

[1] Estudiante, Facultad de Medicina.
[2] Residente primer año de Medicina Interna.
Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 17 de febrero 2020

Aceptado: 2 de noviembre 2020

Correspondencia
Eduardo Andrés Tuta Quintero
eduardotuqu@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Tuta-Quintero E, Rueda-Rodríguez A, Mantilla-Flórez YF. Infecciones necrosantes de tejidos blandos. ¿Cómo identificarlas, clasificarlas y tratarlas? Med Int Méx 2022; 38 (3): 595-605.

ANTECEDENTES

Las infecciones necrosantes de tejidos blandos se caracterizan por su friabilidad y necrosis tisular de rápida evolución altamente mortal, afecta las fascias subcutáneas (superficial y profunda) a una velocidad que alcanza los 2-3 cm por hora, en ausencia de material purulento y con severas repercusiones sistémicas.[1] Su evolución clínica rápida se explica, además, por el sinergismo de infección polimicrobiana o micótica. Afecta con mayor frecuencia las extremidades, el periné, el escroto, la pared abdominal y la cabeza y el cuello.[2] La mitad de los pacientes diagnosticados con infecciones necrosantes de tejidos blandos padecen choque séptico, insuficiencia respiratoria[3] o ambas, siendo la tercera causa más común de choque séptico después de la neumonía y las infecciones intraabdominales.[4] La comorbilidad más frecuente es la diabetes mellitus, que afecta hasta al 40-60% de los pacientes.[2] El diagnóstico inmediato de infecciones necrosantes de tejidos blandos disminuye el riesgo de tiempos quirúrgicos extensos, reintervenciones, amputaciones, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lo que repercute en la mortalidad.[2]

Estas infecciones necrosantes se conocen desde la antigüedad y han sido responsables de millones de muertes en todo el mundo. Hipócrates de Cos (Cos, c. 460 aC-Tesalia c. 370 aC) describió por primera vez esta infección como un flujo abundante y putrefacto, distinto al material purulento.[5] Claude Colles, ventajoso cirujano francés, en 1783 describió infecciones necrosantes en el hospital Dieu.[6] En 1883 Alfred Fournier reportó infecciones con características necrosantes en el periné y el escroto, nombrándola gangrena de Fournier.[7] Pese a ello, se cree que Baurienne en 1764 fue el primero en describirla.[8] El término fascitis necrosante fue acuñado por Wilson en 1952 que argumentó un proceso infeccioso limitado a las fascias subcutáneas (superficial y profunda) con alta mortalidad.[9] Sin embargo, este término está siendo reemplazado por el de infecciones necrosantes de tejidos blandos.

El objetivo de este documento es describir el proceso fisiopatológico, entender su rápida evolución y necesidad de un diagnóstico certero e inmediato, junto a un tratamiento quirúrgico agresivo que repercuta en la mortalidad y pronóstico de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia anual de las infecciones necrosantes de tejidos blandos es de 2 casos por cada 100,000 habitantes y su mortalidad anual es del 20-30%.[10,11] La edad promedio de los pacientes es de 50 a 60 años, junto al aumento de la incidencia y mortalidad a mayor edad.[2,3] La ubicación anatómica más común son las extremidades, seguidas por el periné, el escroto, el tronco y, por último, la cabeza y el cuello.[12] La gangrena de Fournier tiene incidencia anual de un caso por 7500 habitantes y mortalidad anual del 3 al 67%.[13] Los avances médicos en imágenes diagnósticas más sensibles y específicas han facilitado el diagnóstico de las infecciones necrosantes de tejidos blandos; sin embargo, la mortalidad ha persistido en los últimos 30 años, llegando hasta el 70-80% en infecciones micóticas.[14] Entre las comorbilidades más frecuentes están la obesidad, la diabetes mellitus, inmunosupresión, consumo de drogas intravenosas, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular periférica e ingesta excesiva de alcohol, entre otras.[15,16]

Una de las cohortes más grandes de INPTB descritas en la bibliografía médica mundial se dio tras un cataclismo volcánico, el 13 de noviembre de 1985 en la ciudad de Armero, Colombia, responsable de más de 23,000 muertes y 4500 heridos, en el que se describieron INPTB con mortalidad general del 47.7% y del 80% asociada con infección cigomática.[17,18]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3963

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de la fisiopatología es indispensable para comprender el curso clínico y la importancia de un diagnóstico inmediato junto a un tratamiento agresivo de la enfermedad. El sistema inmunitario innato proporciona defensa frente a la invasión patógena por medio de barreras físicas, como las mucosas, el microbioma, péptidos antimicrobianos y la piel.[19] La inoculación microbiana está relacionada con el traumatismo de la piel, por diseminación directa de vísceras perforadas o a través de la vía genitourinaria.[20] El crecimiento y producción de toxinas o enzimas bacterianas generan una extensión a través de los planos fasciales subcutáneos. De manera simultánea, la microtrombosis e isquemia conducen a la formación de ampollas, ulceración y necrosis de la piel,[21] finalmente se produce una respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a insuficiencia multiorgánica.[2]

Los factores de virulencia bacteriana permiten la propagación tisular, en el caso de *Streptococcus* del grupo A actúan como superantígenos causando la producción de citocinas que conllevan a síndrome de choque tóxico y choque séptico,[22] con mortalidad del 38 y 45%, respectivamente; además, se asocian con 500,000 muertes en todo el mundo por año.[23] La infección por *S. pyogenes* ingresa a través de lesiones cutáneas superficiales, como vesículas, picaduras de insectos, inyecciones, incisiones quirúrgicas o episiotomías.[11] Sin embargo, la mitad de los pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos por *S. pyogenes* no tiene una puerta de entrada evidente.[24] La siembra bacteriana en los tejidos profundos se produce gracias a una bacteriemia transitoria de la nasofaringe (faringoamigdalitis), principalmente en niños,[25] caracterizada por síntomas inespecíficos, como dolor que aumenta gradualmente de intensidad (creciente) y generalmente aparece antes de las manifestaciones sistémicas.[11]

CLASIFICACIÓN

Existe una clasificación general de cuatro grupos basada en los agentes etiológicos (**Cuadro 1**):[11,26] infección polimicrobiana o tipo I (70-80%) causada por *Streptococcus* diferentes a los del grupo A, *Enterobacteriaceae*, aerobios, anaerobios y *Peptostreptococcus* spp. La monomicrobiana o tipo II es producida por *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas meticilino-resistentes (SAMR). Destacan otros dos grupos: tipo III o asociada con la exposición a agua de mar causada por *Vibrio vulnificus* o *Aeromonas hydrophila*, que ingresan a través de heridas abiertas.[12] Sin embargo, se han descrito infecciones por *Vibrio vulnificus* en pacientes sin exposición al agua marina.[27] Por último, la tipo IV o fúngica, causada por agentes como *Candida* y los mucorales, esta última con la tasa de mortalidad más alta de la enfermedad.[28] El riesgo de infecciones necrosantes de tejidos blandos tipo I es mayor en las extremidades inferiores y el tronco; en las extremidades superiores es más común *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*.[29]

La inoculación bacteriana en compartimentos fasciales de la cabeza y el cuello puede provocar angina de Ludwig (infección de los espacios fasciales submandibulares) y síndrome de Lemierre o tromboflebitis de la vena yugular.[30,31] Por último, la celulitis necrosante describe una infección que afecta únicamente la dermis y el tejido celular subcutáneo, a diferencia de la fascitis necrosante y la mionecrosis, que afectan las fascias subcutáneas y musculares sin infecciones cutáneas adyacentes.[32]

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico temprano permite un tratamiento eficaz, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta enfermedad. En estadios iniciales las infecciones necrosantes

Cuadro 1. Clasificación microbiológica y factores de riesgo

Tipo	Microorganismo	Factores de riesgo
I: Polimicrobiana 70-80%	Polimicrobiana • Aerobios-anaerobios • Gramnegativos ◦ Enterobacteriaceae ◦ *Streptococcus* no del grupo A	Edad avanzada Obesidad Diabetes mellitus Inmunodepresión
II: Monomicrobiana 20-30%	Monomicrobiana • *Streptococcus pyogenes* • *Staphylococcus aureus* ◦ SAMR	Jóvenes Diabetes mellitus Drogas IV Cirugía Inmunocompetentes
III: Hiperaguda	*Vibrio vulnificus*	Exposición a agua de mar
IV: Fúngica	Fúngica (*Candida-Mucormicosis*)	Inmunodepresión

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente; IV: intravenosa.
Modificado de la referencia 15.

de tejidos blandos pueden confundirse con celulitis o abscesos no complicados, perdiendo un diagnóstico temprano hasta en el 85-100% de los casos.[33]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas iniciales se manifiestan con edema (en el 81%% de los casos), dolor intenso (79%), eritema (71%), fiebre (40%), ampollas (26%) y necrosis en la piel (24%).[34] El dolor intenso es el principal signo clínico, explicado por la isquemia de la fascia.[35] En estadios avanzados de la enfermedad se genera un cambio en la coloración de la piel a marrón grisáceo, ampollas, hemorragia, franca necrosis, hipoestesia y crépitos,[36,37] este último signo se encuentra solo en el 13-31% de los pacientes, explicado por el crecimiento y metabolismo de bacterias anaerobias que proliferan en un ambiente hipóxico produciendo gas, acumulándose en espacios de los tejidos blandos y generando dichos crépitos.[38] Las manifestaciones sistémicas, como la fiebre e hipotensión, ocurren en el 53 y 18% de los casos, respectivamente; sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos pueden no existir tales manifestaciones.[39] En un estudio de casos y controles, las manifestaciones clínicas características fueron hipotensión, necrosis de la piel y ampollas hemorrágicas.[40] Las manifestaciones clínicas, como el dolor y la fiebre, pueden ser atenuadas al recibir analgésicos, como los AINEs, en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, posterior a un evento traumático, neuropatía diabética, entre otros.[11]

El indicador de riesgo de laboratorio de fascitis necrosante (LRINEC) es un sistema de puntuación de laboratorio que abarca seis variables (**Cuadro 2**), implementadas para evaluar el riesgo de una infección necrosante en etapas tempranas.[40] Un puntaje LRINEC mayor de 6 tiene valor predictivo positivo del 92%, predictivo negativo del 96%, sensibilidad del 68.2% y especificidad del 84.8%, un puntaje LRINEC mayor de 8 confiere especificidad hasta del 94.9%. Sin embargo, consecuente a una baja sensibilidad, su uso aislado no se recomienda para descartar infecciones necrosantes de tejidos blandos.[41,42] La evidencia actual señala que la leucocitosis, la hiponatremia, la hiperlactatemia mayor de 6 mmol/L y la hiponatremia de 135 mEq/L sirven como predictores independientes de mortalidad;[43] otros biomarcadores, como proteína C

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3963

Cuadro 2. Indicador de riesgo de laboratorio de fascitis necrosante

Variable	Límites	Puntos
Proteína C reactiva (mg/L)	> 150 mg/L	4
Recuento células blancas (mm^3)	15-25	1
	> 25	2
Hemoglobina (g/dL)	11.0-13.5	1
	< 11	2
Sodio (Na) (mmol/L)	<1 35	2
Creatinina (mg/dL)	> 1.6	2
Glucosa (mg/L)	> 180	1

Tomado de: Wong C, Khin L, Heng K, et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 2004; 32 (7): 1535-41.

reactiva y procalcitonina se elevan en las infecciones necrosantes de tejidos blandos.[35]

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

Los estudios de imagen aumentan la probabilidad diagnóstica en caso de incertidumbre, permitiendo identificar la ubicación, extensión anatómica de la infección y planificar una mejor intervención quirúrgica.[15] Las bacterias anaerobias proliferan en un ambiente hipóxico produciendo gas, éste se acumula en los espacios de los tejidos subcutáneos, dando la imagen característica de enfisema subcutáneo en la radiografía simple y la tomografía computada (TC).[39] Gracias a su bajo costo y fácil acceso, la radiografía simple y la ecografía de tejidos blandos son ampliamente utilizadas en el servicio de urgencias, los hallazgos son similares a la celulitis, como engrosamiento de la fascia profunda (> 4 mm; fascitis) y colecciones.[44] En estadios avanzados de la enfermedad puede identificarse enfisema subcutáneo, signo específico pero poco sensible de infecciones necrosantes de tejidos blandos.[45]

Los hallazgos tomográficos se caracterizan por edema y engrosamiento asimétrico, con o sin realce de las capas fasciales profundas (fascitis), colecciones a lo largo de los planos fasciales, miositis y enfisema subcutáneo.[15] Sin embargo, la tomografía computada no es necesaria para determinar la ubicación y extensión anatómica de la infección en las extremidades, debido que no ofrece estrategias de intervención quirúrgica y retrasa el tratamiento, lo que aumenta la mortalidad.[16] Debe considerarse una TC de tórax en infecciones necrosantes de tejidos blandos de cabeza y cuello por el riesgo de mediastinitis necrosante descendente.[46] La resonancia magnética tiene sensibilidad y especificidad del 89-100 y 46-86%, respectivamente.[47] El engrosamiento y colecciones entre fascias son características en secuencias potenciadas en T2. Sin embargo, su alto costo y tiempo necesario para la realización de ésta pueden retrasar el procedimiento quirúrgico.[28] Cabe resaltar que la toma de estas imágenes diagnósticas no debe generar retrasos en el manejo médico y quirúrgico.[27]

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano permite un desbridamiento quirúrgico agresivo e inmediato. La evidencia de inestabilidad hemodinámica exige una reanimación hídrica guiada por metas, tratamiento antibiótico de amplio espectro y traslado a cuidados intensivos (**Figura 1**). El tratamiento de esta enfermedad debe prescribirlo un grupo multidisciplinario conformado por el médico general, cirujanos generales y plásticos, urgenciólogos, intensivistas e infectólogos.

Reanimación guiada por metas

El aspecto más crítico de la atención se basa en realizar una evaluación primaria de la severidad de la enfermedad por medio de la activación de código sepsis, con insistencia en la reanimación hídrica oportuna guiada por metas.[48] Al no lograr una perfusión tisular adecuada debe iniciarse un monitoreo invasivo y manejo vasopresor,

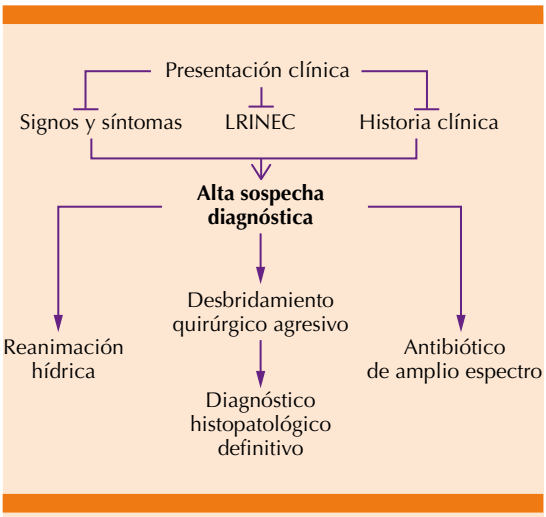

Figura 1. Aproximación diagnóstica y tratamiento. La correlación clínica y paraclínica genera una alta sospecha diagnóstica justificando reanimación hídrica, tratamiento antibiótico de amplio espectro y desbridamiento quirúrgico agresivo, permitiendo el diagnóstico y tratamiento oportuno, lo que repercute en la morbilidad y mortalidad.

inotrópico o ambos, con el fin de mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg, presión venosa central de 8-12 mmHg, saturación venosa central mayor o igual al 70%, gasto urinario mayor de 0.5 ml/kg/h y lactato menor de 2 mmol/L o aclaramiento mayor del 30% en 4 o 6 horas.[48]

Intervención quirúrgica inmediata y agresiva

El control del foco infeccioso por medio de desbridamiento quirúrgico agresivo dentro de las 24 horas posteriores al ingreso al servicio de urgencias en pacientes que muestran dolor intenso, edema, cambios en la coloración de la piel, alteración del estado mental, hipotensión, leucocitosis y acidosis metabólica repercute en la mortalidad de los pacientes,[50] aún más si esta intervención es dentro de las 6 primeras horas.[51] Previo a la intervención quirúrgica el cirujano puede encontrarse con una mortalidad hasta del 70%.[52] Se estima que la ausencia del desbridamiento quirúrgico aumenta 7.5 veces el riesgo relativo de muerte.[53]

El tejido necrótico debe desbridare agresivamente hasta que la piel y el tejido subcutáneo no puedan separarse de la fascia profunda.[54] El tejido viable y sangrante debe resecarse debido a la trombosis microscópica de los vasos y el riesgo de necrosis.[36] La amputación de la extremidad se considera en necrosis extensa de tejidos blandos con afectación de musculatura subyacente, infección rápidamente progresiva con gran área de necrosis, comorbilidades con alto riesgo anestésico (puntuación ASA III y superior) y la coexistencia de choque (séptico o cardiogénico).[11] La amputación, al compararse con un desbridamiento agresivo, se asocia con menor tiempo quirúrgico y pérdida de sangre, disminuyendo el número de intervenciones quirúrgicas requeridas; sin embargo, ésta no repercute en la mortalidad.[55] Deben realizarse aproximadamente 2 a 4 desbridamientos cada 12 o 24 horas, correlacionando con la evolución clínica y paraclínica del paciente.[11,35] Posterior al desbridamiento, las heridas quirúrgicas generalmente permanecen abiertas con un VAC (*vacuum assisted closure*) proporcionando una limpieza mecánica, ayudando al desarrollo del tejido de granulación hasta la ausencia de tejido necrótico y favoreciendo la cicatrización más rápida de la herida, éste debe cambiarse cada 24 a 72 horas.[56,57]

El desbridamiento quirúrgico agresivo de las infecciones necrosantes de tejidos blandos de la pared abdominal debe repetirse en casos de progresión de la infección al intestino a través de planos fasciales profundos. La laparotomía es necesaria para estimar la extensión de la infección intraabdominal y evaluar la necesidad de realizar colostomía de derivación.[58] En casos de propagación de la infección al escroto, área perineal o intraabdominal, la gangrena de Fournier

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.3963

requiere una ostomía de derivación para evitar la contaminación del foco infeccioso con materia fecal.[59] La reconstrucción quirúrgica por medio de colgajos e injerto en pacientes con pérdidas extensas de piel son esenciales para el cierre exitoso de la herida.[60] Las demandas metabólicas en infecciones necrosantes de tejidos blandos son similares a las requeridas en traumatismo o quemaduras. El inicio de soporte nutricional debe suplir el doble de los requerimientos calóricos y proteicos basales de cada paciente, con lo que se reducen las complicaciones, así como la morbilidad y mortalidad.[61]

Tratamiento antibiótico

Debido a que la tipificación microbiológica no siempre está disponible en el servicio de urgencias o requiere un tiempo determinado, debe iniciarse un manejo empírico de antibióticos basados en los agentes microbiológicos de más alta sospecha por el antecedente clínico, manifestaciones clínicas y los aislamientos microbiológicos con base en la epidemiología local.[58]

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) publica guías de manejo para el tratamiento de las infecciones necrosantes de tejidos blandos, recomendando vancomicina o linezolid más una de las siguientes: piperacilina-tazobactam, ceftriaxona o metronidazol, consecuente al riesgo y frecuencia de las infecciones necrosantes de tejidos blandos tipo I o polimicrobiana en primera instancia.[60,61] La toma de hemocultivo para aerobios-anaerobios, la tinción de Gram y el antibiograma permiten escalonar el tratamiento antibiótico dirigido.

En caso de infecciones tipo I o monomicrobianas por *Streptococcus* del grupo A se recomienda el tratamiento con clindamicina en combinación con penicilina durante 10 a 14 días.[63] En casos de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA=, se recomienda la administración de vancomicina, daptomicina o linezolid.[11] La mionecrosis por *Clostridium perfringens* se trata con clindamicina y penicilina durante 10 a 14 días.[58] Las infecciones por *Vibrio vulnificus o Aeromonas hydrophila* deben tratarse con doxiciclina más ceftriaxona.[63] En las infecciones necrosantes de tejidos blandos tipo IV o micótica se recomienda la administración de anfotericina B o fluconazol.[58] Los antibióticos deben administrarse hasta 5 días después de que los signos y síntomas locales y sistémicos desaparezcan, junto a una adecuada modulación de paraclínicos de respuesta inflamatoria e infección.[64] La duración promedio de la terapia con antibióticos es de 4 a 6 semanas.[58]

Inmunoglobulina G poliespecífica intravenosa

En busca de mejores resultados de los obtenidos hasta el momento con el tratamiento estándar contra el síndrome de choque tóxico por *Streptococcus* del grupo A (GAS) o choque séptico por *Staphylococcus aureus*, se ha descrito que la inmunoglobulina G poliespecífica intravenosa (IVGI) puede ser un tratamiento complementario que reduce la mortalidad.[65,66] Su administración permite un enfoque inicial no quirúrgico o mínimamente invasivo, disminuyendo la necesidad de realizar desbridamientos agresivos y amputaciones en pacientes críticos.[67] En niños se asoció con aumento en costos sin efecto en la mortalidad.[68] Debido a la ausencia de estudios aleatorizados controlados, las guías IDSA no recomiendan su administración en pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos por *Streptococcus* del grupo A (GAS) o *Staphylococcus aureus*.[11,63]

Medicina hiperbárica

El suministro de oxígeno en cámara hiperbárica estimula la acción bactericida de los leucocitos, mejora la replicación de fibroblastos, incre-

menta la formación de colágeno, promueve la neovascularización, elimina toxinas, promueve el rápido crecimiento de capilares, facilita el transporte de algunos antibióticos a través de la pared celular bacteriana, mejorando la efectividad y promoviendo la vasoconstricción, lo que resulta en el control de sangrado y mejoría en la cicatrización de las heridas.[13,69] Por lo cual, su administración se ha propuesto como terapia coadyuvante para pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos. Estudios recientes han reportado que es una terapia rentable que reduce significativamente la mortalidad en pacientes críticamente enfermos,[70,71] en contraste con estudios que determinan que las pruebas existentes hasta el momento son insuficientes, sumando retrasos y eventos adversos graves durante el tratamiento.[72,73,74] Una revisión Cochrane no logró identificar ningún ensayo que cumpliera con los criterios de inclusión, por lo que no pudo respaldar o refutar su efectividad.[75] Las guías IDSA no recomiendan su uso para tratar infecciones necrosantes de tejidos blandos debido a la falta de estudios controlados con distribución al azar y el riesgo de retrasos en el tratamiento.[63,76]

Existen otros agentes terapéuticos, como AB103, conocido como un péptido mimético del receptor de linfocitos T-CD28, que ha demostrado inhibir selectivamente la unión directa de las exotoxinas al receptor coestimulador CD28 en linfocitos. Estudios preclínicos demostraron que AB 103 se asocia con mayor supervivencia en modelos animales de choque tóxico inducido por lipopolisacáridos y sepsis, lo que sería muy útil en la aplicación clínica en pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos que cursan con infecciones polimicrobianas.[77] Sin embargo, se requieren a futuro estudios observacionales y ensayos clínicos que definan claramente sus criterios de inclusión, debido a la escasa evidencia que existe acerca del tratamiento médico y quirúrgico contra las infecciones necrosantes de tejidos blandos, limitada por el número pequeño de ensayos clínicos y los sesgos que conlleva realizarlos en paciente críticos.[78]

CONCLUSIONES

Las infecciones necrosantes de tejidos blandos son infecciones graves de rápida propagación y destrucción extensa consecuente a su participación polimicrobiana o micótica en fascias cutáneas. Las manifestaciones clínicas deben correlacionarse con pruebas de laboratorio. El diagnóstico temprano permite la reanimación hídrica adecuada, el tratamiento antibiótico de amplio espectro y el desbridamiento quirúrgico agresivo inmediato y agresivo, con lo que se disminuye la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Paty R, Smith AD. Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Am 1992; 19: 149e62.
2. Roje Z, Roje Z, Matic D, Librenjak D, Dokuzovic S, Varvodic J. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. World J Emerg Surg 2011; 6 (1): 46. doi: 10.1186/1749-7922-6-46.
3. Bandyopadhyay D, Jacobs JV, Panchabhai TS. What's new in emergencies, trauma and shock? The tortuous path in the management of necrotizing fasciitis: Is early surgical intervention critical. J Emerg Trauma Shock 2016; 9: 1-2. doi: 10.4103/0974-2700.173862.
4. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007; 33: 606-618. doi: 10.1007/s00134-006-0517-7.
5. Pouteau C. Mémoire ou recherches sur les symptômes de la gangrene humide des Hôpitaux. In: Poueau C, editor. Ouvres posthumes. Vol. 3. Paris: Ph-D Pierres; 1783: 239-68.
6. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotizing fasciitis. Lancet 1994; 344 (8921): 556. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91956-9.
7. Jones RB, Hirschmann JV, Brown GS, Tremann JA. Fournier's gangrene: the necrotizing subcutaneous infection of the male genitalia. J Urol 1979; 122: 279e82. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56367-3.

8. Nathan B. Fournier's gangrene: a historical vignette. Can J Surg 1998; 41: 72.
9. Wilson B. Necrotising fasciitis. Am Surg 1952; 18: 416-31.
10. Kha P, Colot J, Gervolino S, Guerrier G. Necrotizing soft-tissue infections in New Caledonia: epidemiology, clinical presentation, microbiology, and prognostic factors. Asian J Surg 2017; 40: 290-294. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.10.008.
11. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft tissue infections. N Engl J Med 2017; 377: 2253-2265. doi: 10.1056/NEJMra1600673.
12. Huang KC, Weng HH, Yang TY, Chang T et al. Distribution of fatal vibrio vulnificus necrotizing skin and soft-tissue infections: a systematic review andmeta-analysis. Medicine 2016; 95: e2627. doi: 10.1097/MD.0000000000002627.
13. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. Surgeon 2013; 11 (4): 222-32. ttp://dx.doi.org/10.1016 j.surge.2013.02.001.
14. Puvanendran R, Huey JC, Pasupathy S. Necrotizing fasciitis. Can Fam Physician 2009; 55 (10): 981-7.
15. Maya SP, Beltrán DD, Lemercier P, Leiva-Salinas C. Necrotizing fasciitis: an urgent diagnosis. Skelet Radiol 2014; 43: 577-89. doi: 10.1007/s00256-013-1813-2.
16. Jung N, Eckmann C. Essentials in the management of necrotizing soft-tissue infections. Infection 2019; 47: 677-679. doi: 10.1007/s15010-019-01316-3.
17. Patiño JF, Castro D, Valencia A, Morales P. Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm. World J Surg 1991; 15 (2): 240-7. doi: 10.1007/BF01659059.
18. Patiño J, Castro D. Necrotizing lesions of soft tissues: a review. World J Surg 1991; 15: 235-6. doi: 10.1007/BF01659058.
19. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002; 20: 197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
20. Bryant AE, Bayer CR, Huntinton JD, Stevens D. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. J Infect Dis 2006; 193 (12): 1685-92. doi: 10.1086/504261.
21. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan S, et al. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. Arch Surg 2005; 140 (2): 151-7. doi: 10.1001/archsurg.140.2.151.
22. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis 2007; 45 (4): 450-8. doi: 10.1086/519936.
23. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley M, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005-2012. Clin Infect Dis 2016; 63: 478-86. doi: 10.1093/cid/ciw248.
24. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. Ann Epidemiol 2007; 17: 878-81. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.011.
25. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. Epidemiol Infect 2014; 142: 512-9. doi: 10.1017/S0950268813001386.
26. Mulcahy H, Richardson ML. Imaging of necrotizing fasciitis: self- assessment module. AJR Am J Roentgenol 2010; 195 (6 Suppl): S66-9. doi: 10.2214/AJR.09.7156.
27. Wong RMY, Chau L, Mak M, Tse W, Ho P, et al. Necrotizing fasciitis induced by *Vibrio vulnificus* in patients without marine contact in Hong Kong. J Orthop Translat 2019; 19: 151-154. https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.03.004.
28. Breyre A, Frazee BW. Skin and soft tissue infections in the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2018; 36: 723-750. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.005.
29. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Skrede S, de Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2019; https:// doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.031.
30. Suzuki K, Hayashi Y, Otsuka H, Orita M, et al. Case report: a case of Lemierre's syndrome associated with necrotizing fasciitis and septic embolization. Nihon Naika Gakkai Zasshi 2016; 105: 99-104. doi: 10.2169/naika.105.99.
31. Tawa A, Larmet R, Malledant Y, Seguin P. Severe sepsis associated with Lemierre's syndrome: a rare but life-threatening disease. Case Rep Crit Care 2016; 2016: 1264283. doi: 10.1155/2016/1264283.
32. Bonne SL, Kadri SS. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections. Infect Dis Clin North Am 2017; 31: 497-511. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.011.
33. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. J Trauma Acute Care Surg 2012; 72 (3): 560-6. doi: 10.1097/TA.0b013e318232a6b3.
34. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong C. Early diagnosis of necrotizingfasciitis. Br J Surg 2014; 101: e119-e125. doi: 10.1002/bjs.9371.
35. Eckmann C, Maier S. Nekrotisierende Fasziitis der Extremitäten und des Stamms. Chirurg 2019; 91(Suppl 2):1-6. doi: 10.1007/s00104-019-01082-w.
36. Kaafarani HMA, King DR. Necrotizing skin and soft tissue infections. Surg Clin North Am 2014; 94 (1): 155-63. doi: 10.1016/j.suc.2013.10.011.
37. Bechar J, Sepehripour S, Hardwicke J, Filobbos G. Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotising fasciitis: a systematic review of the literature. Ann R Coll Surg Engl 2017; 99: 341-6. doi: 10.1308/rcsann.2017.0053.
38. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. Cleve Clin J Med 2012; 79 (1): 57-66. doi: 10.3949/ccjm.79a.11044.

39. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 2005; 18 (2): 101-6. doi: 10.1097/01.qco.0000160896.74492.ea.
40. Alayed KA, Tan C, Daneman N. Red flags for necrotizing fasciitis: a case control study. Int J Infect Dis 2015; 36: 15-20. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.021.
41. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochwerg B, Kyeremanteng K, Seely AJE, Inaba K, Perry JJ. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC Score: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2019; 269 (1): 58-65. doi: 10.1097/SLA.0000000000002774.
42. Abdullah M, McWilliams B, Khan S. Reliability of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score. Surgeon 2019; 17 (5): 309-318. doi: 10.1016/j.surge.2018.08.001.
43. Yaghoubian A, de Virgilio C, Dauphine C, Lewis R, Lin M. Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections. Arch Surg 2007; 142 (9): 840-6. doi: 10.1001/archsurg.142.9.840.
44. Turecki MB, Taljanovic MS, Stubbs AY, Graham AR, Holden DA, Hunter TB, Rogers L. Imaging of musculoskeletal soft tissue infections. Skeletal Radiol 2010; 39 (10): 957-71. doi: 10.1007/s00256-009-0780-0.
45. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. Radiographics 2008; 28 (2): 519-28. doi: 10.1148/rg.282075048.
46. Lazow SK. Necrotizing fasciitis and mediastinitis. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2000; 8 (1): 101-19.
47. Kim KT, Kim YJ, Won Lee J, Kim YJ, Park SW, Lim MK, Suh C. Can necrotizing infectious fasciitis be differentiated from non necrotizing infectious fasciitis with MR imaging? Radiology 2011; 259 (3): 816-24. doi: 10.1148/radiol.11101164.
48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med 2018; 46 (6). doi: 10.1097/CCM.0000000000003119.
49. Arsanios DM, Barragana AF, Garzón DA ,Millán FC, Pinzón J, Isaza ER, Munoz CA. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. Acta Colomb Cuid Intensivo 2017; 17 (3): 158-183.
50. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni M. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. Ann Surg 1995; 221 (5): 558-65. doi: 10.1097/00000658-199505000-00013.
51. Hadeed GJ, Smith J, O'Keeffe T, Wynne J, et al. Early surgical intervention and its impact on patients presenting with necrotizing soft tissue infections: a single academic center experience. J Emerg Trauma Shock 2016; 9 (1): 22-7. doi: 10.4103/0974-2700.173868.
52. Kalaivani V, Hiremath BV, Indumathi VA. Necrotizing soft tissue infection-risk factors for mortality. J Clin Diagn Res 2013; 7: 1662-5. doi: 10.7860/JCDR/2013/ 5535.3240
53. Mok MY, Wong SY, Chan TM. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. Lupus 2006; 15: 380-3. doi:10.1191/0961203306lu2314cr
54. Sadasivan J, Maroju NK, Balasubramaniam A. Necrotizing Fasciitis. Indian J Plast Surg 2013; 46: 472-8. doi: 10.4103/0970-0358.121978.
55. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone Joint Surg Am 2003; 85: 1454-60.
56. Lee JY, Jung H, Kwon H, Jung SN. Extended negative pressure wound therapyassisted dermatotraction for the closure of large open fasciotomy wounds in necrotizing fasciitis patients. World J Emerg Surg 2014; 9: 29. doi: 10.1186/1749-7922-9-29.
57. Silberstein J, Grabowski J, Parsons JK. Use of a vacuum-assisted device for Fournier's gangrene: a new paradigm. Rev Urol 2008; 10: 76-80.
58. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. Front Surg 20141; 1: 36. doi: 10.3389/fsurg.2014.00036.
59. Adinolfi MF, Voros DC, Moustoukas NM, Hardin WD, Nichols RL. Severe systemic sepsis resulting from neglected perineal infections. South Med J 1983; 76: 746-9. doi: 10.1097/00007611-198306000-00018.
60. Yamasaki O, Nagao Y, Sugiyama N, Otsuka M, Iwatsuki K. Surgical management of axillary necrotizing fasciitis: a case report. J Dermatol 2012; 39: 309-11. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01456.x
61. Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support and immediate extensive debridement improve survival in necrotising fasciitis. Am J Surg 1983; 145: 784-7. doi: 10.1016/0002-9610(83)90140-x.
62. Marron CD. Superficial sepsis, cutaneous abscess and necrotizing fasciitis. In: Brooks A, Mahoney PF, Cotton BA, Tai N, editors. Emergency Surgery. Oxford: Blackwell Publishing; 2010: 115-23.
63. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger E, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: 147-159. doi: 10.1093/cid/ciu296.
64. Naqvi GA, Malik SA, Jan W. Necrotizing fasciitis of the lower extremity: a case report and current concept of diagnoses and management. Scan J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17: 28. doi:10.1186/1757-7241-17-28.
65. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann S, et al. Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: a propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. Clin Infect Dis 2017; 64: 877-85. doi: 10.1093/cid/ciw871.

66. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. Clin Infect Dis 2014; 59: 851-7. doi: 10.1093/cid/ciu449.

67. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A, Guru V, et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infection using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. Scand J Infect Dis 2005; 37: 166. doi: 10.1080/00365540410020866.

68. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. Clin Infect Dis 2009; 49: 1369-76. doi: 10.1086/606048.

69. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996; 334: 1642e8. doi: 10.1056/NEJM199606203342506.

70. Devaney B, Frawley G, Frawley L, Pilcher DV. Necrotising soft tissue infections: the effect of hyperbaric oxygen on mortality. Anaesth Intensive Care 2015; 43: 685e92. doi: 10.1177/0310057X1504300604.

71. Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, Shah SA, Santry HP. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. Surg Infect (Larchmt) 2014; 15: 328-35. doi: 10.1089/sur.2012.135.

72. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. Arch Surg 2003; 138: 272-9. doi: 10.1001/archsurg.138.3.272.

73. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Surg 2005; 189: 462-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.012.

74. Willy C, Rieger H, Vogt D. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing soft tissue infections: contra. Chirurg 2012; 83: 960-72. (In German). doi: 10.1007/s00104-012-2284-z.

75. Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD007937. doi: 10.1002/14651858.CD007937.pub2.

76. Massey PR, Sakran JV, Mills AM, Sarani B, Aufhauser DD, Sims CA, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. J Surg Res 2012; 177: 146e51. doi: 10.1016/j.jss.2012.03.016.

77. Bulger EM, Maier RV, Sperry J, Joshi M, et al. A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial. JAMA Surg 2014; 149: 528-36. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4841.

78. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, Chosidow O, Le Cleach L. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD011680. doi: 10.1002/14651858.CD011680.pub2.

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 (3): 606-616.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4135

Síndrome de compresión medular en el paciente con cáncer

Spinal cord compression in cancer patients.

Jorge Soriano-Lorenzo, Pablo Rojas-Argüelles, Daliadis Pons-Leyva, Daymet González-Rojas, Gabriela Leyva-Coll

Resumen

Se define como síndrome de compresión medular a los síntomas y signos producidos por la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo por cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base. Es la segunda complicación neurológica más frecuente en los pacientes oncológicos luego de las metástasis cerebrales. Se estima que afecta aproximadamente a un 5% de los pacientes con cáncer. Se manifiesta mayormente como complicación en los pacientes afectados por cáncer de pulmón, mama, próstata y mieloma múltiple. El síndrome de compresión medular es una urgencia oncológica en la que el diagnóstico y tratamiento temprano determinan en gran medida el pronóstico funcional del paciente. Sus síntomas generalmente sobrevienen gradualmente a lo largo de horas, días o semanas, lo que varía en dependencia del comportamiento biológico del tumor primario. La resonancia magnética se considera el estudio de imagen de elección para el diagnóstico del síndrome de compresión medular. El tratamiento incluye corticosteroides, radioterapia, cirugía y quimioterapia. Se realizó una búsqueda de artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas en la base de datos de PubMed y Scielo. A partir de la revisión de 45 artículos seleccionados, se realizó una descripción de la fisiopatología y manifestaciones clínicas de este síndrome. Se prestó especial atención a los diferentes medios diagnósticos disponibles y las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Compresión medular; cáncer; corticosteroides; neurología; radioterapia.

Abstract

Spinal cord compression syndrome is defined as the symptoms and signs produced by compression of the spinal cord or nerve roots that form the cauda equina due to any lesion related to underlying neoplastic disease. It is the second most frequent neurological complication in cancer patients after brain metastases. It is estimated that it affects approximately 5% of cancer patients. It occurs mainly as a complication in patients affected by lung, breast, prostate cancer and multiple myeloma. Spinal cord compression syndrome is an oncological emergency in which early diagnosis and treatment largely determine the patient's functional prognosis. Its symptoms generally develop gradually over hours, days, or weeks, which varies depending on the biological behavior of the primary tumor. Magnetic resonance imaging is considered the imaging study of choice for the diagnosis of spinal cord compression syndrome. Treatment includes corticosteroids, radiation therapy, surgery, and chemotherapy. A search for original articles, systematic and narrative reviews was performed in the PubMed and Scielo database. From the review of 45 selected articles, a description of the pathophysiology and clinical manifestations of this syndrome was made. Special attention was paid to the different available diagnostic means and the therapeutic options.

KEYWORDS: Spinal cord compression; Neoplasms; Corticosteroids; Neurology; Radiotherapy.

Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina Manuel Fajardo, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba.

Recibido: 4 de abril 2020

Aceptado: 10 de enero 2021

Correspondencia
Jorge Soriano Lorenzo
sorianolorenzo@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como: Soriano-Lorenzo J, Rojas-Argüelles P, Pons-Leyva D, González-Rojas D, Leyva-Coll G. Med Int Méx 2022; 38 (3): 606-616.

ANTECEDENTES

Se define como síndrome de compresión medular a los síntomas y signos producidos por la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo por cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base.[1,2] El síndrome de compresión medular es una urgencia oncológica en la que la demora en su tratamiento da lugar a un significativo daño neurológico, por tanto, el pronóstico funcional neurológico del paciente depende de la rapidez con la que se establezca el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Es la segunda complicación neurológica más frecuente en los pacientes oncológicos luego de las metástasis cerebrales. Se estima que afecta aproximadamente a un 5% de los pacientes con cáncer.[3]

Se manifiesta mayormente como complicación en los pacientes afectados por cáncer de pulmón, mama, próstata y mieloma múltiple. Su ocurrencia, aunque es mayor en los pacientes con diagnóstico conocido de cáncer, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad neoplásica en alrededor del 20% de los casos, sobre todo en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer metastásico de origen desconocido, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin.[3,4]

La supervivencia en los pacientes varía en función del tumor primario, siendo más larga si se trata de tumores con buena respuesta al tratamiento y si se establece el diagnóstico y tratamiento oportuno antes del empeoramiento del cuadro neurológico.[5]

Esta revisión tiene como objetivo describir la fisiopatología, características clínicas, métodos de diagnóstico y manejo terapéutico de este síndrome en el paciente oncológico.

FISIOPATOLOGÍA

La lesión que causa la compresión medular invade el espacio epidural como extensión directa de una enfermedad metastásica en el cuerpo vertebral o por una fractura patológica del cuerpo vertebral debido a infiltración neoplásica. La metástasis al cuerpo vertebral puede originarse por varios mecanismos que guardan relación con el comportamiento biológico del tumor primario.[1,4]

La vía hematógena es el medio más común de extensión tumoral hacia el esqueleto. En el caso de la columna vertebral esta extensión puede ocurrir a través del plexo venoso de Batson, que cursa como una red paralela y yuxtapuesta a la columna vertebral. Por esta vía los tumores de la mayor parte de las cavidades corporales pueden hacer metástasis hacia la columna vertebral. La extensión directa resulta otra vía de invasión tumoral a la columna vertebral. Los tumores localizados en los tejidos blandos paravertebrales pueden extenderse hacia la columna vertebral, un ejemplo de esto es el cáncer de pulmón, que puede invadir la porción torácica de la columna vertebral, asimismo, los tumores de próstata, vejiga y colon pueden invadir por esta vía la porción lumbar y sacra de la columna vertebral.[6,7]

Luego de que la lesión maligna comienza a crecer en el espacio epidural, comienzan a desarrollarse mecanismos que darán como resultado la manifestación clínica del síndrome de compresión medular. La compresión tumoral provoca estasis venosa, lo que condiciona hipoxia, a consecuencia de esta estasis venosa, se produce un edema vasogénico, que hace mayor presión sobre las estructuras nerviosas y vasculares, reduciendo el flujo sanguíneo y produciendo isquemia del tejido nervioso con la consecuente degeneración neuronal irreversible.[8] Se sabe de la intervención de varios mediadores bioquímicos en este proceso, fundamentalmente el factor

de crecimiento vascular y la prostaglandina E2, así como de diferentes citocinas y neurotransmisores.[7,8]

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

La aparición del síndrome de compresión medular puede ser de forma aguda y evolucionar en un plazo menor de 48 horas, o puede hacerlo de forma subaguda a lo largo de días o semanas, lo que se relaciona con el comportamiento biológico del tumor.[4] Los síntomas principales son dolor, pérdida de la fuerza en las extremidades, alteraciones de la sensibilidad e incontinencia de esfínteres por afectación del sistema nervioso autónomo, los cuales generalmente van apareciendo paulatinamente a medida que progresa el tiempo.

Por lo general, el dolor es el síntoma inicial y sobreviene en alrededor del 95 al 100% de los pacientes al momento del diagnóstico. La localización del dolor puede orientar hacia la localización de la lesión.[2,4] Este dolor tiene la característica de agudizarse con los movimientos (mayormente en la flexión del cuello o miembros inferiores de acuerdo con su localización), el decúbito, la tos y la maniobra de Valsalva. El tratamiento con los analgésicos habituales no logra aliviar este dolor en la mayoría de los casos. Puede asociarse un dolor radicular cuando afecta a las raíces nerviosas y éste va a irradiar al dermatoma correspondiente. Puede manifestarse de forma bilateral a nivel dorsal y unilateral en la porción cervical y lumbar. El espasmo muscular causado por la propia irritación de las raíces nerviosas provoca el enderezamiento de la lordosis cervical y lumbar. La percusión de las apófisis espinosas de las vértebras afectadas ayuda a localizar la lesión, pero esta técnica resulta de utilidad solamente en alrededor de la mitad de los casos. Es importante la identificación del síndrome de compresión medular en esta fase, cuando el síndrome neurológico completo no se ha desarrollado, pues el pronóstico se ensombrece según se van añadiendo los restantes signos clínicos que lo componen.[3,4]

El segundo síntoma con mayor frecuencia al momento del diagnóstico es la debilidad en las extremidades (85% de los casos), ésta puede asociarse con alteraciones en la marcha y el equilibrio y cerca de dos tercios de los pacientes no pueden caminar al momento del diagnóstico. Normalmente aparece luego de la manifestación de dolor y solamente alrededor del 33% de los pacientes tiene debilidad de los miembros inferiores como síntoma inicial. El tiempo de inicio del déficit motor es variable, comúnmente aparece varias semanas luego del comienzo del dolor, aunque en el caso de pacientes con cáncer pulmonar puede iniciar en horas o días. Esta afectación suele ser bilateral y simétrica de comienzo proximal extendiéndose hacia los territorios motores más distales de las extremidades, lo que es referido por el paciente como una sensación de peso en las piernas que le dificulta la marcha, el levantarse de una silla o subir una escalera, esto es debido a la afectación de los haces corticoespinales. El déficit motor dependerá del nivel en que se haya producido la compresión, como el nivel torácico es el sitio más común de afectación, la mayoría de los pacientes tendrá paraparesia o paraplejia, si ésta ocurre a nivel cervical el paciente padecerá tetraparesia o tetraplejia y si afecta la "cola de caballo" nos encontraremos ante un síndrome de segunda neurona motora y se manifiesta con flacidez, amiotrofia e hiporreflexia. En la exploración de estos pacientes con afectaciones motoras por lesión en un sitio superior a la "cola de caballo" se encuentra en un primer momento espasticidad, con hiperreflexia y signo de Babinsky positivo bilateral. En las fases más avanzadas del síndrome de compresión medular o en un inicio rápido el paciente muestra hiporreflexia y flacidez.[1,2,9]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4135

Pueden existir alteraciones de la sensibilidad en la mitad de los casos, suelen aparecer luego de las alteraciones motoras y tienden a evolucionar de las zonas más distales hacia el extremo proximal, que pueden alcanzar el sitio de compresión. Se afectan primero las sensaciones vibratorias y de posición y luego la térmica y la dolorosa.[9,10]

La existencia de alteraciones autonómicas se asocia con peor pronóstico, raramente son el síntoma de comienzo del síndrome, pero desafortunadamente la existencia de estas alteraciones al momento del diagnóstico es bastante elevada. La alteración autonómica más frecuente es la pérdida del control vesical. Esta pérdida de control vesical se manifiesta con retención urinaria indolora. En otras ocasiones, la alteración autonómica puede manifestarse en forma de íleo paralítico, incontinencia fecal, trastornos de la sudoración, trastornos de la presión arterial o síndrome de Claude Bernard-Horner.[2,9,11]

La porción de la médula espinal más afectada es la torácica (65%), seguida en orden decreciente por la lumbo-sacra (25%) y la cervical (15%). Esta frecuencia se relaciona claramente con el volumen óseo que representa cada porción de columna. En un 20 al 65% de los pacientes puede encontrarse más de un nivel de compresión.[12]

DIAGNÓSTICO

La primera sospecha del diagnóstico de un síndrome de compresión medular se fundamenta mediante la anamnesis, los síntomas clínicos y el examen físico. En todo paciente con diagnóstico de cáncer que tenga dolor de reciente aparición de espalda o cuello debe sospecharse síndrome de compresión medular. Es de vital importancia prestar atención a la forma de aparición de los síntomas y su evolución en el tiempo. Debe realizarse un minucioso examen neurológico que evalúe la función motora y sensitiva con el objetivo de realizar una aproximación diagnóstica al nivel donde se encuentra la lesión.[13] Existen varias escalas para definir el grado de afección de las funciones nerviosas, la más utilizada es la escala de la *American Spinal Injury Association*.[14] **Cuadro 1**

Luego de haber realizado la evaluación clínica del paciente se procede a efectuar los estudios de imagen que son de gran importancia para la determinación del manejo terapéutico.

La resonancia magnética (RM) es el método de obtención de imágenes de elección para la evaluación del paciente con síndrome de compresión medular, tiene sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Es más sensible que la tomografía axial computada (TAC) y la radiografía en la detección de tumores primarios de hueso y de lesiones óseas metastásicas. La resonancia magnética debe realizarse siempre que sea posible y de manera inmediata, ya que tiene como ventajas: *a)* que no es un proceso invasivo, *b)* permite mejor observación de los detalles anatómicos y *c)* permite un estudio simultáneo de toda la columna vertebral (lo que es de gran importancia, ya que permite detectar casos de compresión en varios niveles).[15,16]

La TAC sería la prueba de elección cuando no se dispone de resonancia magnética. La TAC permite la identificación y localización de la lesión causante del síndrome de compresión medular, además, permite la evaluación de partes blandas y descartar procesos benignos. Tiene sensibilidad y especificidad que superan el 85%, cifras que pueden aumentar cuando se dispone de radiólogos experimentados. La TAC proporciona una imagen detallada de la anatomía ósea y del grado de invasión tumoral.[17]

La mielografía era la técnica de elección en estos casos hasta hace algunos años, esta técnica permite la evaluación de los espacios ocupados por elementos neurales y la identificación de estruc-

Cuadro 1. Escala de evaluación de afección neurológica de la *American Spinal Injury Association*

Grado	Descripción clínica
A	*Lesión completa*. Ausencia de función motora y sensitiva hasta el segmento s4-s5
B	*Lesión incompleta*. Preservación de la función sensitiva (no motora) por debajo del nivel neurológico y hasta los niveles s4-s5
C	*Lesión incompleta*. Preservación de la función motora por debajo de la lesión, pero más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen fuerza grado < 3* (sin movimiento antigravedad)
D	*Lesión incompleta*. Preservación de la función motora por debajo de la lesión y más de la mitad de los músculos clave por debajo de la lesión tienen fuerza grado ≥ 3* (antigravedad)
E	*Normal*. Funciones sensitiva y motora normales

* Función motora: 0 = parálisis total; 1 = contracción visible o palpable; 2 = movimiento activo sin gravedad; 3 = movimiento activo contra la gravedad; 4 = movimiento activo contra resistencia moderada; 5 = movimiento activo normal contra resistencia completa.

turas comprimidas, pero tiene los inconvenientes de ser una prueba invasiva y asociada con mayor morbilidad, además de tener menor exactitud diagnóstica que la resonancia magnética.[2,3]

La radiografía simple de columna vertebral puede mostrar signos de invasión metastásica ósea, como fracturas y aplastamientos vertebrales. El porcentaje de falsos negativos es de alrededor de un 20%, ya que es necesaria una destrucción considerable (de más del 50%) de la estructura ósea para que pueda detectarse mediante esta técnica, además de tener baja sensibilidad para la detección de masas paravertebrales que pueden invadir el canal medular.[1-4]

PRONÓSTICO

El síndrome de compresión medular generalmente afecta a pacientes con enfermedad avanzada. Los estudios retrospectivos han encontrado una mediana de supervivencia de alrededor de 3 a 6 meses.[18,19]

Entre los factores que se asocian con mayor supervivencia se encuentran: que el paciente sea capaz de caminar antes y después del tratamiento, que el tumor sea radiosensible, que no existan metástasis viscerales o cerebrales y tener un solo sitio de compresión.[20,21]

De todos éstos, el factor pronóstico de mayor importancia es la función motora del paciente antes del tratamiento. Por lo general, si el paciente es capaz de caminar antes de iniciar la terapia, hay mayor probabilidad de que pueda mantener este estado de función motora. Otro factor de importancia es la rapidez con que sobrevienen los síntomas, los pacientes en los que los síntomas aparecen de manera más lenta tienen mejores resultados.[4,20,22]

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son: aliviar el dolor, aliviar los síntomas neurológicos y lograr una estabilización ósea. Hay que tener en cuenta tres aspectos: que la terapéutica es más efectiva si se comienza antes de la aparición de los síntomas y en ausencia de deterioro neurológico, que el grado de recuperación neurológica es inversamente proporcional a la extensión del déficit neurológico y que el tratamiento debe iniciarse rápidamente e incluye corticosteroides en casi todos los pacientes, cirugía, radioterapia y quimioterapia, que pueden administrarse de manera aislada o combinada en función del estado del paciente y del tipo de tumor primario.[23,24]

Los corticosteroides constituyen el tratamiento de primera línea en los pacientes con síndro-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4135

me de compresión medular, su administración debe iniciarse de forma inmediata siempre y cuando no existan contraindicaciones para su administración.[23] Se prescribe la dexametasona por ser el corticosteroide más potente.[23,24] Los corticosteroides disminuyen el dolor, reducen el edema vasogénico, previenen un daño adicional de la médula espinal debido a disminución de la perfusión sanguínea y también muestran un efecto antitumoral en muchos tipos de los tumores (linfomas, cáncer de mama y cáncer de próstata).[25]

Estudios preclínicos han demostrado una relación dosis-respuesta con la administración de dexametasona, lo que ha sido la base para fundamentar la prescripción de altas dosis de dexametasona en el manejo del síndrome de compresión medular.[26]

No existe un consenso de dosis óptima de carga o mantenimiento de dexametasona a prescribir en los pacientes con síndrome de compresión medular.[27]

En 1987, un estudio retrospectivo llevado a cabo por Wissman y colaboradores[28] determinó que la toxicidad se relaciona directamente con la dosis administrada de dexametasona. En pacientes con dosis acumulativa mayor de 400 mg la incidencia de toxicidad fue del 75% en comparación con un 13% en pacientes con dosis acumulativas menores de 400 mg. Además, se determinó que existe relación entre la duración del tratamiento con la aparición de toxicidades observándose una incidencia del 76% en los pacientes en los que se administró el tratamiento por un periodo de más de 3 semanas en comparación con un 5% de incidencia en los que se administró por un periodo menor de 3 semanas. Heimdal y su grupo[29] examinaron la incidencia de efectos adversos en dos grupos, el primero tratado con dosis altas (96 mg de dexametasona vía intravenosa como dosis de carga que se redujo a 0 en 15 días) y el segundo que recibió 4 mg de dexametasona vía intravenosa cuatro veces al día desde el inicio hasta los 15 días. En este estudio se observó una incidencia de efectos adversos en el 28.6% de los pacientes con dosis altas, de los cuales el 14.3% tuvo efectos adversos graves, mientras que en el grupo en el que se administraron dosis bajas solamente se registró incidencia de un 7.9% con ninguna reacción grave. Este estudio también mostró que los pacientes tratados con dosis altas de dexametasona no tenían mejores resultados terapéuticos que los tratados con dosis bajas, por lo que se concluyó que las dosis altas de dexametasona no son benéficas en el tratamiento del síndrome de compresión medular.

Se recomienda administrar una dosis inicial entre 10 y 100 mg por vía intravenosa y a continuación 4-24 mg cada 6 horas, ajustando la dosis al grado y rapidez del deterioro neurológico. Para pacientes con marcado deterioro neurológico al momento del diagnóstico (paraparesia o paraplejia) estaría justificada la administración de dosis elevadas (96 mg vía intravenosa en forma de bolo, seguidos de 24 mg cada 6 horas durante 3 días, seguidos de una disminución progresiva durante 10 días), siempre considerando el riesgo de eventos adversos que pueden ocurrir. En los pacientes con daños neurológicos mínimos puede indicarse un tratamiento con bajas dosis (10 mg vía intravenosa en bolo, seguidos de 16 mg al día divididos en 4 subdosis).[30,31]

La radioterapia está indicada en todo paciente que no sea tratado con cirugía inicialmente.[30,31] No existe un consenso unánime sobre qué esquema de radioterapia resulta más eficaz (esquemas cortos con dosis altas *versus* esquemas prolongados con dosis bajas o medias).

Maranzano y su grupo,[32] en un ensayo clínico fase III, incluyeron 300 pacientes que fueron distribuidos al azar en proporción 1:1 para recibir un curso de radioterapia de 30 Gy en

dos semanas (15 Gy en tres fracciones, descanso de 4 días, luego 15 Gy en 5 fracciones) o 16 Gy en una semana (8 Gy en dos fracciones separadas por una semana). Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento con 16 mg de dexametasona al día durante el tratamiento con radioterapia. La mediana de seguimiento fue de 33 meses. En ambos grupos se obtuvieron resultados similares en cuanto a alivio del dolor (56 *vs* 59%), función motora (69 *vs* 71%) y función vesical (90 *vs* 89%). En un segundo estudio publicado en 2009 por el mismo grupo de investigación,[33] se distribuyeron al azar 327 pacientes para recibir 16 Gy en dos fracciones en una semana o 8 Gy en una sola fracción. En este estudio los pacientes recibieron igualmente tratamiento con dexametasona a igual dosis que en el estudio anterior. Luego de una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 meses, no se reportaron diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de tratamiento.

Rades y colaboradores,[34] en una serie retrospectiva de 1304 pacientes, dividieron a los pacientes en 5 grupos con distintos esquemas de radioterapia. El grupo 1 recibió una dosis de 8 Gy en un solo día (n = 261), el grupo 2 recibió 5 dosis de 4 Gy en una semana (n = 279), el grupo 3 recibió 10 dosis de 3 Gy en 2 semanas (n = 274), el grupo 4 recibió 15 dosis de 2.5 Gy en 3 semanas (n = 233) y el grupo 5 recibió 20 dosis de 4 Gy en 4 semanas (n= 257). Los resultados obtenidos en cuanto a índice de pacientes ambulatorios luego del tratamiento y de mejoría de la función motora fueron similares en todos los grupos. Aunque se observó recurrencia de compresión en el sitio de compresión mucho menor en los esquemas prolongados (grupo 1: 24%, grupo 2: 26%, grupo 3: 14%, grupo 4: 9% y grupo 5: 7%; $p < 0.001$). Recientemente el estudio con distribución al azar SCORAD,[35] que incluyó 686 pacientes con expectativa de vida superior a 8 semanas, comparó los efectos que tenían en el estado ambulatorio de los pacientes un esquema multifraccionado (20 Gy en 5 sesiones durante 5 días consecutivos) *versus* un esquema único (8 Gy en una sola sesión). Este estudio no mostró diferencias significativas en cuanto al estado ambulatorio de los pacientes entre ambos grupos (73.4 *vs* 69.5%; $p < 0.07$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global entre ambos grupos de tratamiento (HR: 1.02 IC95%: 0.74-1.41; $p < 0.91$).

La respuesta a la radioterapia está relacionada con la histología del tumor. En general los tumores sólidos son moderadamente radiosensibles (mama y próstata) o radiorresistentes (melanoma, tiroides, colon, riñón, pulmón) y con ellos la probabilidad de recuperar la deambulación es menor. Los tumores hematológicos y el carcinoma pulmonar de células pequeñas son radiosensibles y las posibilidades de mejoría son más elevadas.[36-40]

Actualmente se recomienda como dosis óptima para pacientes con buen pronóstico 30 Gy divididos en 10 fracciones. En pacientes con mal pronóstico y en situación paliativa un tratamiento corto (8 Gy en uno o dos días) sería óptimo.[30] Los efectos secundarios son similares en tratamientos más o menos prolongados (disfagia, náuseas, esofagitis, diarrea, dermatitis). Los esquemas de tratamiento prolongados se asocian con mejor control local y con menor incidencia de toxicidades a largo plazo, por tanto, se recomiendan para pacientes con expectativa de vida mayor de 6 meses.[4]

La laminectomía simple era el único tratamiento disponible para pacientes con síndrome de compresión medular antes de la administración de radioterapia.[4] Los resultados de la laminectomía con posterior radioterapia no muestran superioridad a la administración de radioterapia sola.[4] Debido a que la mayor parte de los tumores que provocan el síndrome de compresión medular se

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4135

encuentran en el cuerpo vertebral, la laminectomía simple no resulta la mejor opción para estos pacientes, ya que al no extirpar el tumor no se logra la descompresión inmediata. Además, la laminectomía puede causar desestabilización secundaria de la columna, ya que normalmente los elementos vertebrales posteriores son los únicos que se encuentran intactos, por lo que su extracción causaría inestabilidad.

La cirugía descompresiva resulta el proceder de elección en los pacientes en los que la cirugía se considera una opción terapéutica.[4] Con este procedimiento se logra mediante un abordaje anterior la extirpación del tumor del cuerpo vertebral y se consigue la descompresión circunferencial; además, la columna puede reconstituirse en el acto operatorio, lo que proporciona mayor estabilización. Patchel y su grupo,[41] en un estudio con distribución al azar comparó los resultados obtenidos en pacientes tratados con la combinación de cirugía descompresiva más radioterapia posoperatoria con respecto a los obtenidos con radioterapia sola. Todos los pacientes incluidos en este estudio recibieron inicialmente corticosteroides (100 mg de dosis inicial y luego 24 mg cada 6 horas hasta el inicio del tratamiento). Todos los pacientes comenzaron sus tratamientos en las primeras 24 horas luego del diagnóstico de síndrome de compresión medular. Los pacientes tratados con radioterapia recibieron 3000 cGy (10 dosis de 300 cGy). En los pacientes tratados inicialmente con cirugía descompresiva, el inicio de la radioterapia comenzó luego de dos semanas de haber sido intervenidos. La intención de la cirugía en todos los casos fue remover el tumor, lograr la descompresión inmediata y la estabilización de la columna en los casos que lo requiriesen. El objetivo fundamental de este estudio fue evaluar la capacidad motora del paciente luego del tratamiento (medido por la habilidad de caminar del paciente posterior al tratamiento). Estaba previsto que este estudio reclutara una muestra de 200 pacientes; sin embargo, luego de reclutar 100 pacientes se decidió detenerlo por los resultados que iba mostrando. El porcentaje de pacientes que eran capaces de caminar luego del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con la combinación de cirugía descompresiva y radioterapia (84 *vs* 57% p = 0.001); de igual forma, los pacientes tratados con esta combinación fueron capaces de caminar por un periodo de tiempo superior (mediana de 122 *vs* 13 días; p= 0.003). En los pacientes que inicialmente eran incapaces de caminar (16 pacientes en cada grupo de tratamiento) se obtuvo mayor recuperación de la capacidad motora en los pacientes tratados con cirugía más radioterapia (10 *vs* 3 pacientes; p = 0.01). En este grupo además se observó menor necesidad de tratamiento analgésico y lograron mantener la fuerza muscular y el estado funcional durante mayor tiempo que los tratados con radioterapia sola. En cuanto a supervivencia, se obtuvo una mediana de supervivencia significativamente mayor en los tratados con cirugía (126 *vs* 100 días; p = 0.003). A pesar de que el estudio mostró mayor efectividad del tratamiento quirúrgico, el diseño del mismo no estaba concebido para determinar el valor de esta combinación en todo tipo de tumores. Este estudio estuvo limitado a pacientes con tumores poco sensibles a radioterapia y los que tenían un solo sitio de compresión. Por tanto, los resultados obtenidos pueden ser aplicados en la práctica clínica en pacientes con condiciones similares.

Por tanto, la cirugía descompresiva estaría indicada en pacientes en las siguientes situaciones:[30,42] *a)* cuando se trata de un tumor primario desconocido que tiene solo una metástasis solitaria a nivel vertebral, *b)* existe paraplejia al momento del diagnóstico (dependiendo del pronóstico vital), *c)* progresión o empeoramiento de los síntomas a pesar del tratamiento con corticosteroides y radioterapia, *d)* necesidad de estabilización de la columna vertebral, *e)* en los

casos de recidiva tras dosis máxima de radioterapia, *f)* tumores radiorresistentes.

La administración de quimioterapia en el síndrome de compresión medular puede considerarse en tumores quimiosensibles (linfomas, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas). Aunque su administración se ve limitada por ciertas cuestiones, como la lenta e impredecible respuesta del tumor y la necesidad de descompresión rápida que hay que lograr en estos pacientes.[43] La quimioterapia puede administrarse en combinación con la radioterapia en los tumores quimiosensibles. También puede ser una opción de tratamiento en pacientes con síndrome de compresión medular recidivante en un área previamente irradiada que no sean aptos para recibir tratamiento quirúrgico o radioterapia.[44]

La recurrencia del síndrome de compresión medular puede suceder en un 7 al 14% de los pacientes. Esta recurrencia puede ser en el área previamente irradiada o en otro segmento de la médula espinal. En los casos en que la recurrencia suceda en un nuevo sitio, las opciones de tratamiento serán las mismas que para el episodio inicial de compresión. Sin embargo, en los casos en los que la recurrencia ocurre en un área previamente irradiada, las opciones de tratamiento se ven reducidas. La cirugía puede ser útil y estaría justificada en los casos que tienen mayor expectativa de vida. La adición de radioterapia debe ser bien evaluada, ya que existe riesgo de provocar una mielopatía inducida por radiación por los efectos acumulativos de ésta. La dosificación y la técnica de radioterapia debe escogerse adecuadamente para mantener la dosis acumulativa en menos de 120 Gy.[45]

CONCLUSIONES

El síndrome de compresión medular es una urgencia oncológica en la que el diagnóstico y tratamiento tempranos determinan en gran medida el pronóstico funcional del paciente. Aparece con frecuencia en pacientes afectados por cáncer de pulmón, mama, próstata y mieloma múltiple. Sus síntomas generalmente sobrevienen gradualmente a lo largo de horas, días o semanas, lo que varía según el comportamiento biológico del tumor primario. Los pacientes padecen dolor, déficit motor y sensitivo y en los casos más avanzados alteraciones autonómicas. La resonancia magnética es el estudio de elección para el diagnóstico del síndrome de compresión medular debido a su alta sensibilidad y especificidad. El tratamiento incluye la administración de corticosteroides, radioterapia, cirugía y quimioterapia. Estas opciones pueden indicarse de manera aislada o combinada, en dependencia del tumor primario y la situación clínica particular de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Sciubba DM, Baaj AA, Gokaslan ZL. Spinal Cord Compression. En: Niederhuber JE, Armintage JO, Doroshow JH, et al (Eds). Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014: 714-724.
2. Becker KP, Baehring JM. Spinal Cord Compression. En: DeVita VT, Lawrence TS and Robenberg SA. (Eds). Devita, Hellman, and Rosenberg's: Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2015; 1816-1821.
3. Artal C, Calera L, Herrero A. Síndrome de Compresión Medular. En: Escobar Y, Blasco A, Espinosa J, et al (Eds). Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2da ed. Madrid: SEOM; 2014: 296-304.
4. Cole JS, Patchell. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol 2008; 7 (5): 459-66. doi:10.1016/S1474-4422(08)70089-9.
5. Wanman J, Grabowski P, Nystrom H, Gustafsson P, Bergh A, Widmark A, et al. Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy: outcome after surgery in 69 patients. Acta Orthopaedica 2017; 88 (4): 457-462. DOI 10.1080/17453674.2017.1319179.
6. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol 2005; 6 (1): 15-24.doi:10.1016/S1470-2045(04)01709-7.
7. Siegal T. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. Eur J Cancer 1995; 31A (11): 1748-53.doi:10.1016/0959-8049(95)00320-i.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4135

8. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, McQueen K, Frantz TN. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. Cancer 1990; 65 (1): 98-106. doi:10.1002/1097-0142(19900101)65:1<98::aid-cncr2820650121>3.0.co;2-k.
9. Ropper AE, Ropper AH: Acute spinal cord compression. N Engl J Med 2017; 376 (14): 1358-1369. doi:10.1056/NEJMra1516539.
10. Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study from first symptom until diagnosis in 153 patients. Eur J Cancer 1994; 30A (3): 396-8.doi:10.1016/0959-8049(94)90263-1.
11. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. Neurosurg Clin N Am 2004; 15 (4): 365-73.doi:10.1016/j.nec.2004.04.018.
12. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, et al. Metastatic spinal cord compression: unraveling the diagnostic and therapeutic challenges. Anticancer Research 2018; 38 (9): 4987-4997. DOI: 10.21873/anticanres.12817.
13. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. J Clin Oncol 2019; 37 (1): 61-71. doi:10.1200/JCO.2018.78.1211.
14. Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. Spinal Cord 1997; 35 (5): 266-274.
15. Savage P, Sharkey R, Kua T, Papanastasopoulos P, McDonald-Burrows Z, Hassan. Clinical characteristics and outcomes for patients with an initial emergency presentation of malignancy: a 15-month audit of patient level data. Cancer Epidemiology 2015; 39 (1): 86-90. DOI: 10.1016/j.canep.2014.11.001.
16. Jabehdar Maralani P, Lo SS, Redmond K, Soliman H, Myrehaug S, Husain ZA, et al. Spinal metastases: multimodality imaging in diagnosis and stereotactic body radiation therapy planning. Future Oncol 2017; 13 (1): 77-91.doi:10.2217/fon-2016-0238.
17. Pezaro C, Omlin A, Perez-Lopez R, Mukherji D, Attard G, Bianchini D, et al. Progressive computed tomography (CT) appearance preceding malignant spinal cord compression (MSCC) in men with castration-resistant prostate cancer. Clinical Radiology 2015; 70 (4): 359-365. DOI: 10.1016/j.crad.2014.05.104.
18. Hussain A, Lee RJ, Graff JN, Halabi S. The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone. Crit Reviews Oncol Hematol 2019; 139: 108-116. DOI: 10.1016/j.critrevonco.2019.04.020.
19. Zacaron D, Goncalves IC, Ribeiro M. Functional status of patients with metastatic spinal cord compression. Supportive Care Cancer 2018; 26 (9): 3225-3231. doi:10.1007/s00520-018-4182-5.
20. Nater A, Martin AR, Sahgal A, Choi D, Felhing MG. Symptomatic spinal metastasis: A systematic literature review of the preoperative prognostic factors for survival, neurological,functional and quality of life in surgically treated patients and methodological recommendations for prognostic studies. PLoS One 2017; 12: e0171507.10.1371/journal.pone.0171507.
21. Watanabe N, Sugimoto Y, Tanaka M, Mazaki T, Arataki S, Takigawa T, etc al. Neurological recovery after posterior spinal surgery in patients with metastatic epidural spinal cord compression. Acta Med Okayama 2016; 70 (6): 449-453.doi:10.18926/AMO/54807.
22. Lei M, Liu S, Yang S, Liu Y, Jiang W, Gao H. Validation of a model with which to predict the survival prognosis of patients with spinal cord compression resulted from metastatic cancer. EJSO 2016; 42 (15): 1924-1930. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.003.
23. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015 (9): CD006716. doi:10.1002/14651858.CD006716.pub3.
24. Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, et al. Metastatic spinal cord compression and steroid treatment: A systematic review. Clin Spine Surg 2017; 30: 156-163.
25. Skeoch GD, Tobin MK, Khan S, Linninger AA, Mehta AI. Coerticoesteroid therapy for metastatic spinal cord compression: A review. Global Spine J 2017; 7 (3): 272-279. DOI: 10.1177/2192568217699189.
26. Delattre JY, Arbit E, Thaler HT, Posner JB. A dose-response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. J Neurosurg 1989; 70 (6): 920-5.doi:10.3171/jns.1989.70.6.0920.
27. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL, et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: a review. J Neurosurg Spine 2010; 13 (1): 94-108. doi:10.3171/2010.3.SPINE09202.
28. Weissman DE, Dufer D, Vogel V, Abeloff MD. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. J Neurooncol 1987; 5 (2): 125-128. doi:10.1007/bf02571300.
29. Heimdal K, Hirschberg H, Slettebø H, Watne K, Nome O. High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. J Neurooncol 1992;12(2):141–144. doi:10.1007/bf00172664.
30. Loblaw A, Mitera G, Ford M, Laperriere A .2011 update systematic review and clinical practice guidelines for the management of malignant extradural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(2):312–317. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.014.
31. Koksoy EB, Urun Y. Spinal Cord Compression. En: Provencio M (Ed). ESMO Handboook of Oncological Emergencies. 2nd ed. Lugano: ESMO Press; 2016: 71-75.

32. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, et al. Short-course versus Split course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3358-3365. doi:10.1200/JCO.2005.08.193.

33. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Constantini S, Lupattelli M, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III randomized multicentre Italian trial. Radiother Oncol 2009; 93 (2): 174-179. doi:10.1016/j.radonc.2009.05.012.

34. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R , Hoskin PJ, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3366-3375. doi:10.1200/JCO.2005.04.754.

35. Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V, Holt T, McMenemin R, Dubois D, et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer: The SCORAD randomized clinical trial. JAMA 2019; 322 (21): 2084-2094. DOI: 10.1001/jama.2019.17913.

36. Giraldo A, Benavente S, Ramos M, Verges R, Coronil O, Arbeláez L, et al. Effectiveness of radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with short life expectancy. Rep Pract Oncol Radiother 2017; 22 (1): 58-63. DOI: 10.1016/j.rpor.2016.09.007.

37. Suppli MH. Approaches to radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Dan Med J 2018; 65 (4): B5451.

38. Janssen S, Bolm L, Käsmann L, Bartscht T, Rades D, Palliative radiation therapy for spinal cord compression from metastatic soft tissue sarcoma. In Vivo 2016; 30 (4): 529-532.

39. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. Ann Neurol 1980; 8 (4): 361-366. doi:10.1002/ana.410080404.

40. Lo WY, Yang SH. Metastatic spinal cord compression (MSCC) treated with palliative decompression: surgical timing and survival rate. PLoS ONE 2017; 12 (12): e0190342. DOI: 10.1371/journal.pone.0190342.

41. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005; 366 (9486): 643-648. doi:10.1016/S0140-6736(05)66954-1.

42. Nater A, Fehlings MG. Survival and clinical outcomes in patients with metastatic epidural spinal cord compression after spinal surgery: a prospective, multicenter, observational cohort study. Chin J Cancer 2016; 35: 27. DOI: 10.1186/s40880-016-0091-5.

43. Boogerd W, van der Sande JJ, Kroger R, Bruning PF, Somers R. Effective systemic therapy for spinal epidural metastases from breast carcinoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25 (1): 148-53. DOI:10.1016/0277-5379(89)90066-7.

44. Al-Qurainy R, Collis E. Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management. BMJ 2016; 353: i2539. DOI: 10.1136/bmj.i2539.

45. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guidelines. Pract Radiat Oncol 2017; 7 (1): 4-12. doi:10.1016/j.prro.2016.08.001.

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (3): 617-633.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

Respuesta a volumen en atención clínica: antecedentes históricos y utilidad terapéutica actual

Fluid responsiveness in medical treatment: historic background and a review for accurate application.

Jacob García-Regalado,[1] Edilberto Aarón Padilla-Sandoval[2]

Resumen

La administración de soluciones intravenosas es una práctica realizada por casi todos los médicos. Actualmente, la única indicación de administrar soluciones intravenosas es provocar el aumento en el volumen latido del 10 al 15% posterior a su infusión. Este concepto es conocido como paciente respondedor a volumen. Sin embargo, este concepto aún es poco difundido, incluso entre médicos que laboran en áreas de urgencias, piso de medicina interna y terapia intensiva. Desafortunadamente, las principales indicaciones para infundir soluciones intravenosas se basan en parámetros que no pueden predecir dicha respuesta (por ejemplo: estado clínico, presión venosa central, déficit de base, uresis). Se ha demostrado que la administración excesiva de líquidos intravenosos, aun durante la fase inicial de la reanimación, puede no solo consumir recursos, sino incluso ser nociva para el paciente. Además, a pesar de existir herramientas que permiten de manera certera detener la reanimación hídrica previo a la aparición de su máxima complicación (edema agudo pulmonar) éstas son infravaloradas y poco utilizadas, ya sea por desconocimiento de su aplicación o por falta de confianza en ellas pese a la gran cantidad de evidencia que apoya su utilidad en la práctica clínica. Se realiza una revisión de la historia del uso de soluciones intravenosas, sus indicaciones y una aproximación para todos los médicos acerca del concepto paciente respondedor a volumen.

PALABRAS CLAVE: Presión venosa central; edema pulmonar.

Abstract

Intravenous solution administration is a common medical practice. The only indication for administering intravenous solutions is to provoke an increase in the systolic volume of the heart by 10-15% posterior to the infusion. This concept is known as "fluid responder patient". Nevertheless, such concept is not very well known yet, even among physicians who work in the emergency department, internal medicine hospital ward and intensive care unit. Unfortunately, the main indications for intravenous fluid administration are based on parameters that cannot predict such response (for example: physical examination, central venous pressure, base deficit, uresis). It has been shown that excessive fluid administration even during the early phase of reanimation may not only be resource consuming, but even deleterious for the patient. Besides, even when there are tools that are useful to assess when to stop hydric reanimation before facing its most feared complication (pulmonary lung edema), these are ignored and they are not commonly used. This may occur because they are not very known or because they are not considered very reliable, even though there is a great quantity of evidence that supports their utility in the clinical practice. We perform a review about the history of intravenous solutions, their indication and an approach to all physicians to the concept fluid responder.

KEYWORDS: Central venous pressure; Lung edema.

[1] Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de Zona núm. 21, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tepatitlán Jalisco, México.
[2] Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México.

Recibido: 11 de mayo 2020

Aceptado: 19 de agosto 2020

Correspondencia
Jacob García Regalado
jgr71421@gmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Regalado J, Padilla-Sandoval EA. Respuesta a volumen en atención clínica: antecedentes históricos y utilidad terapéutica actual. Med Int Méx 2022; 38 (3): 617-633.

ANTECEDENTES

Historia de la primera administración de líquidos intravenosos

El 23 de mayo de 1832 la revista *The Lancet* publicó la carta que le escribiera el Dr. Thomas Latta a la junta central de Salud en Londres contándoles su hasta ese momento novedoso método a través del cual había logrado salvar la vida de algunos pacientes infundiendo solución salina directamente en sus venas.[1]

Relata de manera textual el método que inventó para tratar a pacientes con cólera: "El primer sujeto de experimentación fue una mujer anciana, en quien todos los remedios usuales habían sido completamente intentados, sin lograr siquiera producir un buen síntoma. No existiendo ningún método precedente, procedí con precaución, casi con ansiedad. Habiendo insertado un tubo en la vena basílica observé los efectos. Onza tras onza inyecté, sin ver resultados inicialmente, pero, perseverando, ella comenzó a respirar con menos dificultad, pronto, la facies alargada, los ojos hundidos y la mandíbula caída, pálida y fría, que antes manifestaba el signo de la muerte, empezó a brillar, regresó a ella la animosidad, y el pulso, el cual desde mucho antes del inicio de mi procedimiento había cesado, regresó a la muñeca; al principio, pequeño y rápido, pero gradualmente se volvió más y más perceptible, más lleno, más lento y más firme, y en el corto espacio de media hora, cuando seis vasos habían sido vertidos, ella expresaba una voz firme, estaba libre de todo desasosiego, volvió a ella el buen ánimo y comentó que solo necesitaba dormir. Sus extremidades eran nuevamente tibias y cada característica física en ella se volvió de comodidad y salud".[1] El Dr. Latta termina su carta comentando que no tiene dudas de que cuando sea juiciosamente aplicado, éste será uno de los métodos más seguros y eficientes para ayudar a aquellos en quienes su estado de salud no tenga ya esperanzas de recuperación y cuyo cuerpo esté colapsado. Desafortunadamente (relata el Dr. Latta en su carta), la paciente falleció, pero este método novedoso siguió utilizándose hasta nuestro días siendo la piedra angular de muchas enfermedades. Sin embargo, aún en la actualidad, no se utilizan soluciones intravenosas de manera juiciosa.

¿Por qué administrar líquidos intravenosos? Para incrementar el gasto cardiaco

El gasto cardiaco es la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta cada minuto. Es la cantidad de sangre que fluye por la circulación. Matemáticamente hablando, el gasto cardiaco es el resultado del producto de la frecuencia cardiaca y el volumen latido. El volumen latido depende de la cantidad de sangre que llega a los ventrículos. La cantidad de sangre que regresa al ventrículo derecho y la que es expulsada en el ventrículo izquierdo es casi igual.

Para que la sangre sea bombeada hacia la aorta, debe poder regresar de la circulación sistémica al corazón; la cantidad de flujo sanguíneo que vuelve desde las venas hacia la aurícula derecha por minuto se llama retorno venoso.

El gasto cardiaco y el retorno venoso son equivalentes entre sí, excepto durante algunos latidos cardiacos que se producen cuando la sangre se almacenó temporalmente en el corazón o los pulmones.[2] *En corazones sanos, aumentar el retorno venoso incrementa el gasto cardiaco.* Se pretende con la administración de líquidos intravenosos aumentar el retorno venoso y, por tanto, también el gasto cardiaco, lo anterior se logra a través del principio de la ley de Frank-Starling. Ésta famosa ley pondera que: "En el corazón normal, el volumen diastólico es la fuerza principal que gobierna la fuerza de contracción ventricular". Por tanto, la distención del ventrículo derecho (por la carga de volumen ad-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

ministrada) provoca mayor eyección de sangre. Asimismo, la distención de la aurícula derecha estimula al nodo sinusal.[3]

Para mejorar el estado hemodinámico del paciente, una carga de volumen intravenoso debe lograr una distensión adecuada de los ventrículos, por ello, *la única razón por la cual debemos administrar un reto de líquidos es para aumentar el volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VI) en al menos un 10%*.[4] Para lograr ese aumento de volumen latido en el ventrículo izquierdo, nuestra carga de líquidos debe incrementar la precarga o el volumen estresado en medida suficiente, lo que nos llevará a un incremento en el volumen latido y el gasto cardiaco.[5]

Surge la siguiente pregunta ¿qué es el volumen estresado? Para responderla, primero debemos analizar un concepto clave, *la presión sistémica media,* también conocida como presión cero o presión de paro. La presión sistémica media se define como la presión de perfusión que compite contra la presión de la aurícula derecha para crear un gradiente que promueve el flujo anterógrado a la aurícula. Esencialmente es la presión medida en el sistema vascular si todo el flujo sanguíneo se detuviera.[6] La presión sistémica media está determinada por el volumen total de sangre presente en el sistema venoso y por la distensibilidad del sistema vascular. Se necesita cierta cantidad de volumen para llevar al sistema vascular a un punto donde su presencia (la presencia del volumen vascular) ejerza presión en las paredes de los vasos sanguíneos. A esto se le llama volumen no estresado. Cualquier volumen por encima de este nivel va a ejercer mayor presión en los vasos venosos vasculares y se denomina volumen estresado. Mientras mayor sea el volumen estresado, mayor será la presión sistémica media y, por tanto, mayor será el retorno venoso y, como hemos comentado, mientras mayor sea el retorno venoso, mayor será el gasto cardiaco.[2]

El retorno venoso es un importante determinante del gasto cardiaco y es definido por tres parámetros: la presión media de llenado a nivel sistémico, la presión de la aurícula derecha y la resistencia venosa. La presión media de llenado sistémico es generada por el volumen de la circulación sistémica que lleva sangre al corazón. La presión auricular derecha se opone al flujo de sangre hacia sí misma; si la contractilidad del ventrículo izquierdo aumenta, la presión auricular derecha disminuye, debido a que la resistencia al retorno venoso es la resistencia intrínseca al flujo dentro del compartimento.[3] En algunos pacientes (los que mantengan un miocardio con contractilidad conservada) administrar soluciones intravenosas mejorará su hemodinámica, permitiendo aumentar el gasto cardiaco; sin embargo, en pacientes con un miocardio con contractilidad afectada, la administración de líquidos intravenosos puede ser nociva y debería evitarse. Una de las principales preguntas de la reanimación actual es poder saber a cuál de los dos grupos pertenece el corazón de nuestro paciente. **Figura 1**

Reto de líquidos y concepto de paciente respondedor a volumen

Un reto de líquidos se refiere a dar una pequeña cantidad de fluido intravenoso en un periodo corto, con la finalidad de que el clínico analice si el paciente tiene una reserva de precarga que pueda ser útil para incrementar el volumen latido con una posterior administración de volumen.[3] Los pacientes que aumenten su volumen latido posterior a un reto de líquidos son llamados respondedores a volumen, que pueden definirse como aquéllos cuyo volumen sistólico aumente al menos 10% después de un reto de líquidos (usualmente 500 cc de solución cristaloide).[4]

La respuesta hemodinámica esperada a la expansión de volumen es un incremento en el volumen final diastólico del ventrículo derecho, el volu-

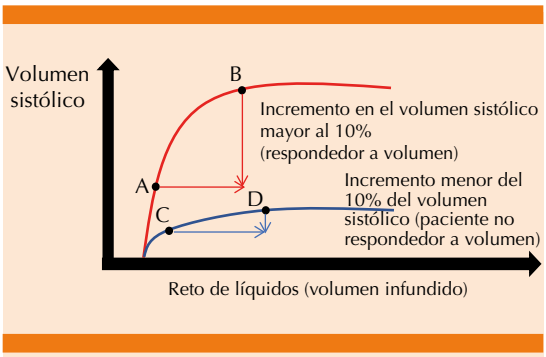

Figura 1. Diferencia entre paciente respondedor y no respondedor a volumen.
Paciente respondedor a volumen (línea roja): el punto A indica el volumen sistólico de una paciente antes de recibir volumen intravascular, el punto B indica el volumen sistólico alcanzado posterior a recibir volumen intravascular. Se observa aumento mayor del 10% en el volumen sistólico.
Paciente no respondedor a volumen (línea azul): el punto C indica el volumen sistólico de una paciente antes de recibir volumen intravascular, el punto D indica el volumen sistólico alcanzado posterior a recibir volumen intravascular. Se observa aumento menor del 10% en el volumen sistólico.
Antes de administrar soluciones cristaloides en carga debemos preguntarnos: ¿en cuál curva se encontrará el corazón de nuestro paciente?

men final diastólico del ventrículo izquierdo y el gasto cardiaco.[7]

Si administrar volumen intravenoso no logra el objetivo anterior, simplemente no deberíamos hacerlo. La única razón para darle a un paciente un reto de líquidos es incrementar el volumen latido.[4]

¿Administramos volumen intravenoso de manera adecuada? El estudio FENICE

La administración de volumen intravenoso actualmente se utiliza de manera indiscriminada y en muchas ocasiones es nociva. En 2015, Cecconi y colaboradores realizaron el estudio FENICE[8] para evaluar cómo los médicos administraban un reto de líquidos. Este estudio se realizó en 311 centros hospitalarios en 46 países europeos, con un total de 2213 pacientes analizados. El estudio demostró que la principal indicación para administración de líquidos intravenosos fue la hipotensión arterial en 1211 pacientes (58.7 % [IC 56.7-60.1%]).

En cuanto a la evaluación de si el paciente era respondedor a volumen o no, en 945 pacientes (42.7%) no se utilizó ninguna variable hemodinámica para predecir respuesta a volumen. En cuanto a los pacientes en los que se tomó en cuenta su respuesta a volumen, 785 fueron evaluados con un parámetro estático para respuesta a volumen y solo 438 recibieron una variable dinámica para predecir respuesta a volumen.

El estudio también valoró cuál era la actitud clínica de los médicos cuando obtuvieron una respuesta negativa ante su reto de líquidos inicial, 212 pacientes se clasificaron como pacientes no respondedores y, a pesar de ello, 49.4 ± 6.6% de los pacientes siguieron recibiendo soluciones intravenosas.[8]

El estudio FENICE demuestra que, en la práctica clínica actual, el concepto de paciente respondedor a volumen aún no es completamente entendido.

¿Cuál es el patrón de referencia para valorar la respuesta a volumen?

Actualmente, la cateterización de la arteria pulmonar a través de un catéter de flotación (catéter de Swan-Ganz) continúa siendo el patrón de referencia para la medición del gasto cardiaco[9] y, por tanto, el gasto cardiaco por medio de Swan-Ganz es el patrón de referencia para predecir respuesta a volumen.

Sin embargo, su uso ha ido disminuyendo debido a que no ha demostrado ser una herramienta

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

capaz de repercutir en la mortalidad de los pacientes sometidos a tal monitoreo. En ocasiones, por el contrario, ha demostrado ser perjudicial, el estudio SUPPORT,[10] realizado por Connors y colaboradores en 1996, tuvo por objetivo primario analizar la asociación entre el uso de catéter de la arteria pulmonar y la supervivencia a 30 días en comparación con pacientes no cateterizados. El estudio se realizó en 5 centros hospitalarios de Estados Unidos, incluyó 5735 pacientes, el resultado del objetivo principal resultó en mayor mortalidad a 30 días en los pacientes sometidos a monitoreo invasivo (razón de momios 1.24; intervalo de confianza del 95%: 1.03-1.49).[10]

A pesar de no haber demostrado hasta el momento reducir la mortalidad en los pacientes sometidos a cateterismo de la arteria pulmonar, la medición del gasto cardiaco a través del método de termodilución (que es el método que utiliza el catéter de Swan-Ganz) determina parámetros hemodinámicos que permiten, bajo ciertas condiciones, dar pauta de tratamiento. Una buena razón para colocar un catéter de Swan-Ganz en no saber la causa de choque del paciente.

La predicción de la respuesta a volumen se ha vuelto una práctica fundamental en la correcta reanimación con líquidos dentro del piso de medicina interna y la unidad de cuidados intensivos. En la actualidad existen parámetros dinámicos y estáticos para la predicción de respuesta a volumen. Los parámetros dinámicos tienen un área bajo la curva de funcionamiento de receptor (AUROC por sus siglas en inglés) que permiten predecir de manera confiable cuáles pacientes son respondedores a volumen; sin embargo, son poco utilizados (ya sea por desconocer su existencia, por su complejidad o por su alto costo), por otro lado, los parámetros estáticos de respuesta a volumen tienen un AUROC que se acerca al peor valor posible (50%), es decir, utilizar dichos métodos para saber qué paciente responderá a volumen es casi igual a arrojar una moneda y, con base en el resultado, decidir si administraremos o no líquidos intravenosos a nuestros pacientes. Desafortunadamente, aún son muy utilizados, aun en salas de terapia intensiva.[8]

¿Puede la exploración física predecir respuesta a volumen?

No.

La exploración física es el pilar fundamental de la medicina, quien no es clínico no puede considerarse médico. La exploración física es la forma inicial con la que debemos aproximarnos a nuestros pacientes y cobra especial importancia en el área de medicina interna. No obstante, se ha demostrado en múltiples ocasiones que ningún parámetro clínico por sí mismo, ni en combinación, es capaz de predecir respuesta a volumen.

La exploración física detallada junto con otros datos clínicos son un marco de referencia para la evaluación de la fisiopatología subyacente de la enfermedad contra la cual toda la información obtenida de monitores hemodinámicos puede ser interpretada. Sin embargo, el examen clínico es frecuentemente insuficiente para proveer una valoración adecuada de la función biventricular en la unidad de cuidados intensivos.[11]

En un estudio clínico publicado en 2011 por Saugel y colaboradores[12] en un hospital universitario de Alemania, 71 pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos no quirúrgicos fueron estudiados para observar si la exploración física tenía adecuado desempeño diagnóstico para evaluar respuesta a volumen frente al catéter de la arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz) como patrón de referencia. Las evaluaciones clínicas fueron realizadas por dos médicos y se tomaron en cuenta como variables

de exploración física: la inspección de la lengua (seca, normal o húmeda), aspecto de las manos, inspección de la vena yugular externa (distensión leve, moderada, mucha distensión o sin distensión), auscultación pulmonar (estertores), percusión del tórax, presencia o ausencia de ascitis, edema de miembros inferiores, turgencia de la piel, entre otros signos clínicos. Se realizó comparación estadística entre la apreciación clínica de ambos médicos que revisaron a los pacientes, la correlación interobservador fue escasa, pero significativa con una $r = 0.29$, $p < 0.01\%$. Sin embargo, no hubo relación estadísticamente significativa entre estimación de la volemia (pacientes respondedores a volumen) valorada por exploración física comparada contra el catéter de la arteria pulmonar ($p > 0.05$). Tampoco se encontró relación con la exploración física estimando la volemia cuando se comparó con volumen global diastólico final del ventrículo izquierdo (GEDVI) ni con presión venosa central.[12] ¿Puede la exploración física predecir respuesta a volumen? No.

En algunos escenarios, sin embargo, es evidente que un paciente requiere administración de volumen, por ejemplo, en una sala de choque con un paciente que ingresa por accidente automovilístico; sin embargo, en piso de medicina interna y unidad de cuidados intensivos, esta decisión no siempre es obvia y debe tomarse con precaución. Administrar volumen cuando no se requiere puede ser novico para nuestro paciente.

¿Si no contamos con patrón de referencia, podemos predecir con certidumbre la respuesta a volumen?

Actualmente, existen varios métodos para predecir la respuesta a volumen, para determinar su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se han comparado contra el patrón de referencia, que es el catéter de la arteria pulmonar. Podemos dividir las pruebas en dinámicas y estáticas.

Las pruebas estáticas para predicción de respuesta a volumen proporcionan un valor único de precarga, comprenden medidas volumétricas y de presión.[13] Entre las pruebas estáticas utilizadas actualmente están la presión venosa central, el área diastólica final de VI medida por ecocardiografía,[14] la presión de oclusión de la arteria pulmonar, el índice global final diastólico (GEDVI, por sus siglas en inglés),[8] entre otras.

Las medidas dinámicas, por el contrario, proporcionan una valoración funcional del trabajo mecánico del corazón ante cambios transitorios de la precarga.[13] Las variables dinámicas para predecir respuesta a volumen actualmente incluyen variabilidad de la presión de pulso, variación del diámetro de vena cava, levantamiento pasivo de piernas, y minirreto de líquidos.[15] Asimismo se cuenta con varias mediciones ecocardiográficas dinámicas.

En la actualidad, se recomienda utilizar parámetros dinámicos para respuesta a volumen, ya que los parámetros estáticos no pueden predecirla de manera adecuada, como hemos comentado, es casi igual que arrojar una moneda para ese mismo fin.[15]

¿Cuáles son pruebas confiables para la predicción de respuesta a volumen? ¿Qué tan confiable es cada una de ellas?

Medidas estáticas

Antes de realizar la descripción de las medidas estáticas, es muy importante mencionar que su uso actual está establecido porque son fáciles de medir y son, en la mayoría de los casos, las únicas herramientas con las que contamos; sin embargo, el uso de estos métodos para predecir respuesta a volumen debería dejar de utilizarse.[16]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

Presión venosa central

La presión venosa central continúa siendo el parámetro más utilizado para guiar la reanimación hídrica en pacientes que se encuentran críticamente enfermos.[8]

Es un método relativamente fácil de medir, muy posiblemente por eso sea tan utilizado; sin embargo, administrar volumen y ver cambios en la presión venosa central no es un método adecuado para discernir entre cuáles pacientes son respondedores a volumen y cuáles no. La técnica también posiblemente es muy aceptada debido al trabajo de Rivers y colaboradores en 2001,[17] en el que se estableció como una meta de reanimación inicial en pacientes con choque séptico y demostró disminuir la mortalidad. Sin embargo, estudios posteriores pusieron en duda esta aseveración.[18,19,20]

Medición de la presión venosa central

La obtención de la presión venosa central requiere solo un catéter a nivel de la aurícula derecha y una radiografía de tórax para determinar su adecuado emplazamiento. Para su medición se coloca al paciente en posición supina (todas la mediciones subsecuentes deber hacerse en la misma posición), se alinea el manómetro con el punto flebostático (en este caso a nivel de la aurícula derecha) y se verifica que la escala de medición del manómetro se encuentre en cero antes de la medición. Se abre el acceso intravenoso que va desde una solución salina conectada a manómetro y lentamente se llena el manómetro hasta un nivel más elevado de la presión venosa central esperada. Se cierra la vía de la solución al manómetro y se abre la vía del manómetro al paciente. El nivel del líquido en el manómetro debería caer hasta que la gravedad iguale la presión en las venas centrales del cuerpo.[21]

Las ondas pulsátiles de la presión venosa central pueden monitorearse gráficamente. **Figura 2**

Método para utilizar la presión venosa central como predicción de respuesta a volumen

Relatamos una descripción de la técnica para realizar un reto de volumen que data de 1965.

Se mide la presión venosa central, posteriormente, se realiza una infusión intravenosa de 250-500 cc y después se hace una segunda medición, la rápida elevación en el valor de la presión venosa central o una presión venosa central por encima de 20 cm H_2O, indica un estado hipervolémico o normovolémico. En estas condiciones es improbable que el uso de expansores de volumen produzca alguna mejoría en el estado cardiovascular.[22]

En la actualidad, para predecir respuesta a volumen se mide la presión venosa central antes y después del reto de líquidos, la diferencia entre las dos mediciones se considera una respuesta a

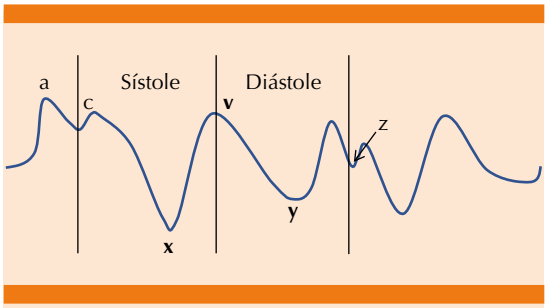

Figura 2. Trazo de presión venosa central. Cresta a: contracción de la aurícula derecha. Cresta c: contracción isovolumétrica del ventrículo derecho. Valle x: apertura de la válvula tricúspide durante la eyección del ventrículo derecho. Cresta v: apertura de la válvula tricúspide durante el llenado ventricular del ventrículo derecho. Punto z: presión auricular derecha antes de la contracción ventricular derecha. La medición óptima de la presión venosa central se logra en el punto z.

volumen exitosa o fallida; sin embargo, utilizar ese método para predecir volumen es tan poco efectivo como arrojar una moneda. En un estudio realizado por Kumar y colaboradores en 2004,[23] 12 voluntarios sanos se sometieron a cateterización de la arteria pulmonar y cineangiografía para valorar la eficacia de la medición de la presión venosa central y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) como predictores de respuesta a volumen (definida como la correlación entre la presión venosa central y la POAP con cambio en el volumen sistólico y el gasto cardiaco medido por termodilución). La diferencia entre la medición inicial y final de la presión venosa central y la POAP no correlacionaron significativamente con la función cardiaca (índice cardiaco e índice de volumen sistólico medido por catéter de Swan-Ganz). El cambio de la presión venosa central entre la medición inicial y la final comparado con el índice de volumen sistólico tuvo un índice de correlación de 0.22, siendo no significativo.

A pesar de lo anterior, artículos recientes aún sostienen que la medición de la presión venosa central es forma adecuada de valorar la volemia del paciente. En 2015 Qian y colaboradores[24] realizaron un protocolo para hidratar a pacientes sometidos a estudios de imagen para disminuir la incidencia de lesión renal aguda inducida por contraste guiados por la presión venosa central en comparación con pacientes que fueron hidratados con un protocolo estándar de 1 mL/kg/h en tasa fija. En el grupo cuya terapia hídrica fue guiada por presión venosa central, la decisión de cuánto aporte de líquidos intravenosos administrar se basó en el valor de la presión venosa central de manera seriada, disminuyendo el aporte si se encontraba aumento de las cifras de presión venosa central y aumentándolo si se registraba un descenso en las mismas. En sus resultados, encontraron que su grupo de intervención (en los que se utilizó la presión venosa central para guiar respuesta hídrica) tuvo menor incidencia de nefropatía por medio de contraste que el grupo control.[24]

En el consenso mexicano para tratamiento de pacientes posoperados de cirugía cardiaca, recomiendan que la reanimación con líquidos se realice evitando o suspendiendo más aporte hídrico parenteral cuando la presión de la aurícula derecha se incrementa más de 3 mmHg sin observar cambios en el gasto cardiaco.[25]

Comparación de la presión venosa central contra el patrón de referencia para predecir respuesta a volumen

Múltiples estudios han evaluado la utilidad de la presión venosa central para predecir respuesta a volumen comparada con el patrón de referencia, hasta este momento, el desempeño de la presión venosa central ha demostrado no ser adecuado y muchos autores recomiendan que debiera abandonarse.[4] En un estudio de 2012 realizado por Broch y su grupo,[26] se efectuaron comparaciones entre varios métodos evaluando el AUROC de presión venosa central y otras variables estáticas y dinámicas para predecir respuesta a volumen, comparados con termodilución transpulmonar (el patrón de referencia). La presión venosa central no fue capaz de predecir respuesta a volumen (definida en este estudio como aumento del volumen sistólico del 15% del VI medido por método de termodilución) reportando un AUROC de 0.58.[26]

La presión venosa central podría hablarnos de la volemia del paciente de forma aceptablemente confiable; sin embargo, no es más útil que arrojar una moneda para predecir respuesta a volumen.

Presión de oclusión de la arteria pulmonar

La presión de oclusión de la arteria pulmonar es un estimado de las presiones de la aurícula izquierda y la arteria pulmonar. Provee un índice de precarga ventricular.[27]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

Para poder medirse, se requiere colocar de manera adecuada un catéter de arteria pulmonar, lo que lo hace difícil de obtener ya que es un método invasivo no exento de complicaciones. Actualmente se ha descrito en la bibliografía que es posible obtener la presión de oclusión de la arteria (pulmonar o su equivalente) a través de métodos no invasivos (ecocardiografía).[28]

Por la ley de Frank-Starling, la fuerza de la contracción ventricular es proporcional a la longitud de las fibras miocárdicas, como lo determina el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Por tanto, la presión de oclusión de la arteria pulmonar puede considerarse un indicador de precarga.[29]

Medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar

Para su medición se requiere la colocación de un acceso venoso, preferiblemente la vena yugular interna derecha. El catéter es insertado a través de un introductor de diámetro ancho (8-9 French). El lumen distal se conecta a un transductor de presión para monitorear las presiones vasculares y se avanza el catéter hasta alcanzar la arteria pulmonar.[30] A medida que se avanza el catéter, cambios en las ondas de presión permiten identificar su adecuada colocación. La presión de la vena cava superior es identificada por una forma de presión de pulso venosa, que aparece como oscilaciones de pequeña amplitud. Esta presión permanece sin cambios hasta que la punta es avanzada hasta la aurícula derecha. Cuando la punta del catéter es avanzada a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho aparece una onda pulsátil. El pico de presión sistólica es una función de la fuerza de contracción ventricular y la presión diastólica es un equivalente a la presión auricular derecha. Cuando el catéter se mueve a través de la válvula pulmonar dentro de la arteria pulmonar principal, la forma de presión de pulso muestra un repentino ascenso sin cambio en la presión sistólica. El aumento en la presión diastólica es causado por la resistencia al flujo en la circulación pulmonar. Mientras el catéter es avanzado a través de la arteria pulmonar, la onda pulsátil desaparece dejando una presión no pulsátil que típicamente se encuentra al mismo nivel que la presión diastólica de la onda pulsátil previa (**Figura 3**). Ésta es la presión de cuña de la arteria pulmonar, la presión de cuña o la presión de oclusión de la arteria pulmonar y es un reflejo de las presiones de llenado del lado izquierdo del corazón.[30] La señal de presión ejercida por el tórax es enviada hacia un transductor externo y se traduce en mediciones eléctricas de presión. La precisión de la medición del sistema hidráulico depende de la posición de la membrana del transductor respecto al punto flebostático (la aurícula izquierda en este caso). El equipo de medición debe "ponerse a cero" antes de realizar cada medición y se debe asegurar que el punto flebostático se encuentre bien ajustado,

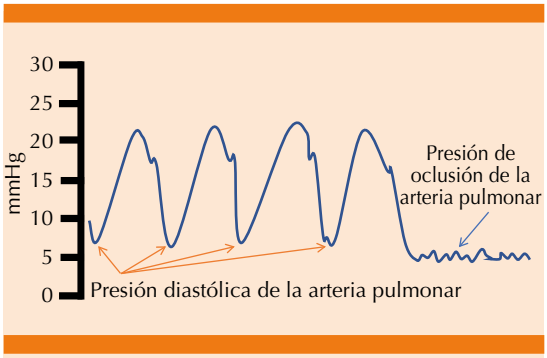

Figura 3. Curva de presión de oclusión de la arteria pulmonar.
Trazo que muestra la transición de la onda de presión pulsátil de la arteria pulmonar a la onda de presión de oclusión de la arteria pulmonar durante la colocación de un catéter de flotación de arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz).
Se muestran los valores de la presión diastólica de la arteria pulmonar (flechas rojas) y el valor de la presión de oclusión de la arteria pulmonar (flecha azul)
Adaptado de la referencia 30.

de lo contrario, las presiones sobreestimarán o subestimarán las mediciones.[28]

Método para utilizar la presión de oclusión de la arteria pulmonar como predicción de respuesta a volumen y comparación de la presión de oclusión de la arteria pulmonar contra el patrón de referencia para predecir respuesta a volumen

De manera similar a como se hace con la presión venosa central, la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar antes y después de un reto de líquidos se ha utilizado como respuesta a volumen, pero no es un método confiable para guiar reanimación hídrica. En 2004, Kumar y colaboradores[23] en 12 voluntarios sanos realizaron cateterización de la arteria pulmonar y cineangiografía para valorar la eficacia de la medición de la presión venosa central y la presión de oclusión de la arteria pulmonar como predictores de respuesta a volumen (definida como la correlación entre la presión venosa central y la presión de oclusión de la arteria pulmonar con cambio en el volumen sistólico y el gasto cardiaco medido por termodilución). La diferencia entre la medición inicial y final de la presión de oclusión de la arteria pulmonar no correlacionó significativamente con la función cardiaca (índice cardiaco e índice de volumen sistólico). El cambio de la presión de oclusión de la arteria pulmonar entre la medición inicial y la final comparado con el índice de volumen sistólico tuvo un índice de correlación de 0.29, siendo no significativo.[23]

Índice global final diastólico

El índice global final diastólico (GEDVI, por sus siglas en inglés) es un volumen hipotético que asume una situación en la cual las cuatro cámaras del corazón están de manera simultánea en la fase diastólica. Se calcula como la diferencia entre el volumen termal intratorácico y el volumen termal pulmonar.[31]

Medición del índice global final diastólico

Su medición requiere colocar un catéter venoso central y un catéter arterial, preferentemente en la arteria femoral.

Para su medición, se inyecta solución salina fría (un indicador que difunde libremente) sin tomar en cuenta la fase del ciclo respiratorio a través de un catéter venoso central. El tiempo de tránsito medio y el tiempo de inflexión de los medidores térmicos (DST) son detectados por un termistor que está en la punta de un catéter en la arteria femoral.

El volumen termal intra-torácico (ITTV) es calculado del gasto cardiaco multiplicado por el tiempo de tránsito medio. El volumen térmico pulmonar (PTV) se deriva del gasto cardiaco multiplicado por tiempo de inflexión de los valores térmicos.

El volumen diastólico final global (GEDV) se calcula con la fórmula ITTV - PTV. Cuando se toma en cuenta el índice de masa corporal se obtiene el GEDVI. Los valores normales del GEDVI (680-800 mL/m^2) están basados en valores de individuos sanos y se asume que pueden transpolarse a todos los pacientes.[32]

Método para utilizar la presión de oclusión de la arteria pulmonar como predicción de respuesta a volumen y comparación de la presión de oclusión de la arteria pulmonar contra el patrón de referencia para predecir respuesta a volumen

Los pacientes hipovolémicos con precarga disminuida muestran valores de GEDVI bajos y es más probable sean respondedores a volumen.[33]

Algunos artículos lo mencionan como un indicador confiable de la precarga cardiaca en pacientes críticamente enfermos.[33] En un estudio realizado por Broch y su grupo en 2012 se evaluaron 92 pacientes previo a realizarse

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

cirugía arterial coronaria. Cada paciente fue monitoreado de manera invasiva con sistema de contorno del pulso de gasto cardiaco (PiCCO por sus siglas en inglés), presión venosa central y ecocardiografía transesofágica. El patrón de referencia utilizado fue ser paciente respondedor a volumen (definido como un cambio en el volumen sistólico mayor del 15% posterior a la prueba de levantamiento pasivo de piernas) a través del método de termodilución (catéter de Swan-Ganz). El GEDVI obtuvo un coeficiente de correlación de -0.54 y un AUROC de 0.71.[26] A pesar de lo anterior, actualmente no se recomienda considerar el GEDVI un parámetro adecuado para la predicción de respuesta a volumen, hasta que sea validado por estudios posteriores.

Medidas dinámicas

Las medidas estáticas son una buena forma de tomar decisiones para administrar líquidos a un paciente. Desafortunadamente, solo una poca proporción de pacientes reciben tratamiento con ellas. Las causas de lo anterior pueden ser varias, entre otras están la falta de conocimiento acerca de su utilidad y su escasa disponibilidad.

Cuando se usan correctamente, correlacionan de manera muy cercana con el patrón de referencia, y pueden ayudar mucho en la correcta reanimación de un paciente en piso de medicina interna, unidad de cuidados intensivos y en algunos casos en salas de urgencias, cuando la respuesta a volumen de un paciente no es intuitiva.

Volumen diastólico final de VI medido por ecocardiografía (LVEDV)

En abril de 1971, Pombo y colaboradores publicaron en la revista *Circulation* una técnica utilizada en 27 pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca, para medir el volumen diastólico y sistólico final, el volumen latido y la fracción de eyección del VI por medio de ecocardiografía. Compararon sus mediciones contra volúmenes angiográficos obteniendo altos índices de correlación. El diámetro angiográfico menor y la semilongitud angiográfica correlacionaron significativamente con las dimensiones ecocardiográficas del VI en diástole y sístole. El tamaño del VI mostró un coeficiente de correlación adecuado: r = 0.97 para el volumen diastólico final, r = 0.83 para el volumen latido y r = 0.80 para fracción de eyección. Los autores concluyeron que las dimensiones ventriculares en sístole y diástole pueden determinarse confiablemente y que el tamaño del VI y la fracción de eyección pueden cuantificarse a través del método no invasivo de la ecocardiografía.[34] **Figura 4**

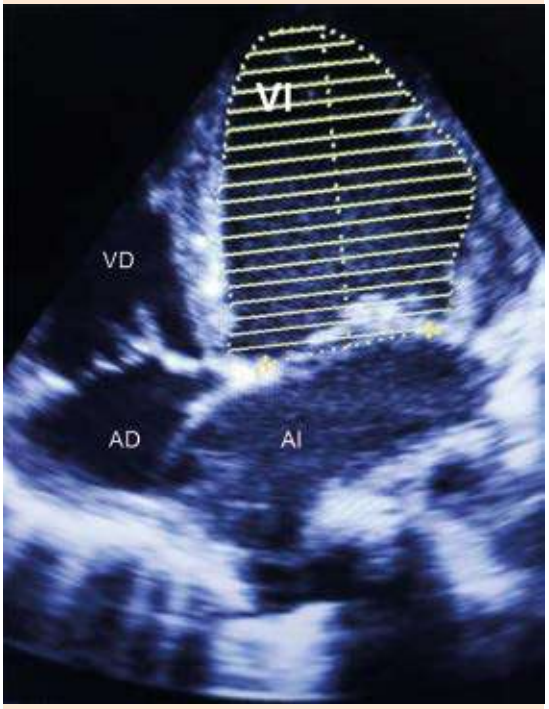

Figura 4. Volumen diastólico final medido por ecocardiografía.
Imagen ecocardiográfica que muestra la medición del volumen diastólico final medido por ecocardiografía. VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

Existen estudios que han valorado la utilidad del volumen diastólico final de VI medido por ecocardiografía (LVEDV) reportando adecuada utilidad para predecir respuesta a volumen. En 2009, 28 pacientes con choque séptico, en sus 6 primeras horas de evolución clínica a partir del diagnóstico, fueron estudiados por Scheuren y colaboradores, que compararon el LVEDV medido por ecocardiografía transesofágica con el índice de volumen latido e índice cardiaco medidos por gasto cardiaco medido por contorno de pulso (*pulse contour cardiac output*, PiCCO por sus siglas en inglés) como patrón de referencia. Los resultados de análisis de regresión lineal reportaron adecuada correlación entre métodos, el LVEDV y el índice de volumen latido tuvieron una correlación $r2 = 0.59$, $p < 0.001$, mientras que LVEDV e índice cardiaco mostraron una correlación de $r2 = 0.41$, $p < 0.001$. Los autores de ese estudio concluyeron que el índice del área diastólica final del VI podría ayudar a predecir estado de precarga en paciente con ventilación mecánica y choque séptico en fase temprana.[35]

Al evaluar la respuesta a volumen propiamente dicho, en 2013 Lan y colaboradores[36] analizaron la variación del LVEDV medida a través de ecocardiografía transesofágica comparada con la variación del volumen latido medida a través de monitor invasivo (FloTrac/Vigileo) utilizada como patrón de referencia para predecir respuesta a volumen en 26 pacientes sometidos a craniectomía. Cuando el índice cardiaco era menor de 2.5 y la variación del volumen latido era mayor del 15%, se realizaban comparaciones entre las dos técnicas de medición antes y después de un reto de líquidos. Se realizaron 145 mediciones, la media de las mediciones para variación del volumen latido y LVEDV fue 17.8 ± 2.78 y 22.1 ± 7.25%, respectivamente previo a la expansión de volumen y 10.95 ± 2.8% y 13.58 ± 3.78%, respectivamente después de la expansión de volumen con $p \leq 0.001$. La correlación entre métodos fue de $r2 = 0.55$, $p < 0.001$.[36]

A pesar del enfoque promisorio de las técnicas ecocardiográficas, pocas de ellas se consideran suficientemente fiables para predecir respuesta a volumen, particularmente porque dependen en gran medida del operador, son difíciles de obtener y no están fácilmente disponibles en piso de medicina interna o en la unidad de cuidados intensivos.

Variabilidad del diámetro de la vena cava

La variabilidad del diámetro de la vena cava se consideró al inicio de su uso como manera rápida y eficiente de predecir respuesta a volumen, asimismo se consideró una herramienta con baja curva de aprendizaje, por lo que se convirtió en un parámetro ampliamente utilizado. Desafortunadamente, no resulta tan útil como se pensó en un principio.

La colapsabilidad se utiliza en pacientes con ventilación espontánea. Durante la inspiración, la presión intratorácica disminuye, las cavidades derechas del corazón se dilatan y la presión venosa central disminuye. La presión intraabdominal se eleva debido al descenso del diafragma y a la contracción de los músculos abdominales y esta combinación de fuerzas colapsa la vena cava inferior, la cantidad o la magnitud del colapso observado es provocada, en parte, por la magnitud del esfuerzo inspiratorio.[37]

¿Cómo se realiza la medición de la variabilidad del diámetro de la vena cava?

Para la medición se utiliza un transductor convexo de baja frecuencia que permite visualizar estructuras profundas, aunque no con la mejor definición. Debe visualizarse la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha, situándose a 2 o 3 cm de dicho sitio anatómico, deben obtenerse imágenes en modo B y M y debe obtenerse la mayor y la menor dimensión en el mismo sitio.[38] **Figura 5**

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

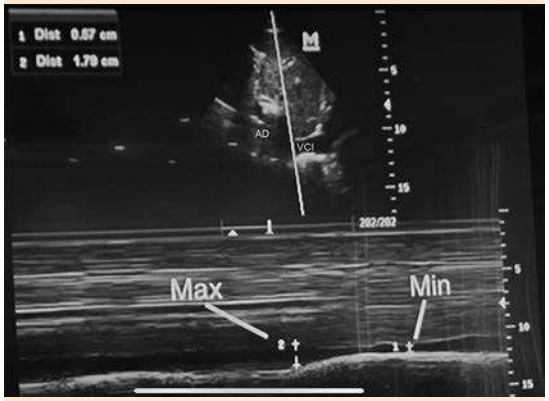

Figura 5. Colapsabilidad de vena cava en un paciente con ventilación espontánea en modo M.
A través de fórmulas matemáticas se determina si el paciente es o no respondedor a volumen. Las fórmulas utilizadas y el punto de la medición de colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava podrían variar de acuerdo con diferentes protocolos utilizados.
En la mayor parte de los protocolos se toma la imagen a 2 cm de distancia de la aurícula derecha (línea blanca). Para realizar el cálculo se toman el diámetro máximo y mínimo registrado en el modo M.
AD: aurícula derecha; VCI: vena cava inferior.

A través de fórmulas matemáticas se determina si el paciente es o no respondedor a volumen. Las fórmulas utilizadas y el punto de la medición de colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava podrían variar de acuerdo con diferentes protocolos utilizados, aunque frecuentemente utilizan como variables el diámetro máximo y mínimo de la longitud de la vena.

Debe tenerse en cuenta que puede medirse la colapsabilidad y la distensibilidad de la vena cava. Una suele utilizarse en pacientes despiertos y otra en pacientes con ventilación mecánica y sedados.

¿Qué tan útil es la variabilidad para predecir la respuesta a volumen?

En 2017, Orso y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metanálisis para valorar la predicción que realiza la medición de la vena cava para respuesta a volumen. Encontraron una AUROC de 0.71 con un intervalo de confianza de 0.46 a 0.83, aunque es un poco mejor que parámetros estáticos, concluyeron que, por los datos obtenidos hasta el momento, la evaluación del diámetro de la vena cava inferior y sus variaciones respiratorias no parece ser un método muy confiable para predecir respuesta a volumen.[39]

Variabilidad de la presión de pulso

Es una de las mejores pruebas para valorar la respuesta a volumen. Es una prueba relativamente poco costosa (además del *hardware* y de los domos para el monitor), solo requiere la adecuada colocación de una línea arterial, ya sea radial o femoral. Muchos de los monitores actuales hacen el cálculo de la variabilidad de la presión de pulso de manera automática.

¿Qué es la variabilidad de la presión de pulso?

Matemáticamente puede definirse como el cociente de la diferencia de la presión de pulso máxima menos la presión de pulso mínima (durante un ciclo respiratorio), dividida entre la mitad de la suma de la presión de pulso máxima y la presión de pulso mínima (durante ese mismo ciclo respiratorio), multiplicado por la constante 100. Puede realizarse la siguiente notación algebraica:

VPP% = (PPMax - Ppmin)/[(PPMax + PPmin)/2] x 100.

Donde VPP es variabilidad de presión de pulso, PPMax es presión de pulso máxima, PPmin es presión de pulso mínima.[26]

¿Qué tan precisa es la variabilidad de presión de pulso para predecir respuesta a volumen?

En una revisión sistemática y metanálisis realizada en 2014 por Yang y colaboradores se encontró una AUROC de 0.94 con un intervalo de confianza de 0.91-0.95, comparado con el patrón de referencia.[40] Se asemeja demasiado a realizar la medición con el catéter de la arteria pulmonar, pero es mucho menos invasivo.

El nivel de umbral de la variabilidad de la presión de pulso (delta PP) para predecir respuesta a volumen en el metanálisis fue del 12% (intercuartiles del 10 al 13%) con sensibilidad de 0.88 y especificidad de 0.89. La conclusión es que sería razonable postular que delta PP mayor del 13% predice capacidad de respuesta a líquidos mientras que el VPP menor del 10% indicó falta de respuesta.[40] A pesar de todas las ventajas mencionadas, estos valores solo pueden obtenerse cuando el paciente se mantiene con ventilación mecánica invasiva, con un volumen tidal calculado a 8 mL x kg de peso predicho y cuando el paciente se encuentra con relajación muscular. Además, el paciente no debe tener arritmias cardiacas. Si las condiciones mencionadas no se cumplen, el poder predictivo de la prueba se reduce demasiado, por lo que estos factores deben tomarse en cuenta.

Levantamiento pasivo de piernas

Uno de los problemas de administrar volumen intravascular es el hecho de que una carga de volumen innecesario no puede ser inmediatamente removida del cuerpo, además, en algunos pacientes, tan solo administrar 500 cc de solución cristaloide podría provocar edema agudo de pulmón. ¿Y si existiera un método que nos permitiera administrar una carga de líquidos y en caso de no ser útil pudiéramos remover ese volumen administrado? No existe dicha posibilidad; sin embargo, algo muy cercano es realizar una maniobra de levantamiento pasivo de piernas.

El levantamiento pasivo de piernas (PLR) representa un "desafío de auto-volumen" que podría predecir una respuesta a líquidos y podría ser útil cuando no puede utilizarse la variación del volumen sistólico para ese propósito.[41]

¿Cómo se realiza una prueba de levantamiento de piernas?

Idealmente debería medirse al menos en dos ocasiones. Se realiza la medición del gasto cardiaco en posición semifowler a 45 grados, después se realiza la elevación pasiva de piernas de manera automatizada a 45 grados durante un minuto y se deja al paciente en decúbito supino. El ángulo que se forma entre el torso del paciente y las piernas, por tanto, no se modifica. Se realiza otra medición en esta postura, si se aumenta el gasto cardiaco o el volumen latido, la prueba puede considerarse positiva.

Una manera muy ejemplificada de realizar la prueba y comparar la elevación de piernas con el hecho de efectivamente administrar solución salina se llevó a cabo en un estudio realizado por Monnet y colaboradores en 2006, se realizaron 4 mediciones, la primera se hizo con los pacientes antes de cualquier maniobra mientras estaban a 45 grados, después los pacientes tenían elevación de las piernas a 45 grados y se cambiaba la posición del torso a posición supina (se cambia la posición, pero el ángulo entre el torso del paciente y las piernas se mantiene de 135 grados); en este momento se realizó una segunda medición. Posteriormente se regresó a los pacientes a su postura original y se realizó una tercera medición. Después de la prueba de elevación de piernas, se administraron 500 cc de

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4265

solución salina al 0.9% y se realizó una cuarta medición posterior a 10 minutos de la administración de líquidos.

¿Qué tan precisa es la prueba de levantamiento pasivo de piernas para predecir respuesta a volumen?

En 2006 Monnet y colaboradores realizaron una prueba de levantamiento pasivo de piernas para predecir respuesta a volumen en 71 pacientes con ventilación mecánica. Treinta y un pacientes tenían ventilación espontánea, arritmias o ambas. En todos los pacientes (incluso en los que tenían arritmias y ventilación espontánea) en comparación con el patrón de referencia (catéter de Swan-Ganz) se obtuvo un AUROC de 0.95. Se reportó sensibilidad del 97% y especificidad del 94% con un cambio en el flujo aórtico mayor del 10%. En 30 pacientes sin arritmias ni relajación muscular, una variabilidad del 12% de flujo aórtico reportó sensibilidad del 88% y especificidad del 93%.[41]

Un metanálisis que concentró los resultados de 21 estudios confirmó también un excelente valor diagnóstico para la prueba del levantamiento pasivo de piernas para predecir respuesta a volumen en pacientes críticamente enfermos con un AUROC de 0.94.[15]

Requerir un método para la medición del gasto cardiaco hace que el levantamiento pasivo de piernas sea aún muy poco utilizado.

Otra de sus desventajas es que algunos médicos realizan la prueba de levantamiento pasivo de piernas de manera incorrecta, elevar las piernas de un paciente y observar cambios de frecuencia cardiaca o presión arterial *no necesariamente* correlaciona con aumento del gasto cardiaco. El incremento en el gasto cardiaco podría aumentar la presión arterial media; sin embargo, esto no siempre ocurre, ya que el sistema nervioso simpático fisiológicamente tiende a mantener la presión arterial media constante cuando el gasto cardiaco varía, la única manera de saber si nuestro gasto cardiaco aumentó con el levantamiento pasivo de piernas es: ¡midiendo el gasto cardiaco![42]

CONCLUSIONES

En la actualidad, la única indicación para administrar volumen a un paciente debería ser aumentar su volumen sistólico o su gasto cardiaco un 10%. Desafortunadamente, en nuestro país, no siempre es posible contar con herramientas necesarias para su medición, así que ¿qué podemos hacer?

Inicialmente, siempre debemos tener en cuenta que administrar una carga de líquidos podría ser perjudicial, si somos conscientes de este hecho, es posible que la administración de líquidos innecesarios disminuya.

Si pensamos que administrar volumen es adecuado, debemos intentar comprobar lo anterior, si tenemos al alcance una prueba dinámica, es importante utilizarla.

Si no tenemos a nuestro alcance una prueba dinámica, una recomendación es utilizar varias pruebas estáticas, si todas ellas varían de manera positiva, es razonable administrar líquidos (debe tomarse en cuenta que muchas veces no tenemos recursos disponibles).

El simple hecho de tener en mente que administrar volumen puede ser dañino es suficiente para disminuir la administración indiscriminada de volumen.

No hemos enlistado todos los métodos disponibles para realizar la predicción de respuesta a volumen, simplemente hemos querido mencionar los más representativos. El objetivo

principal de este trabajo es recordar la máxima más famosa del padre de la Medicina, si no puedes curar, por lo menos no hagas daño, y evitar que una trágica reminiscencia del doctor Latta se perpetúe.

REFERENCIAS

1. International Epidemiological Association. The first use of intravenous saline for the treatment of disease: Letter from Thomas Latta submitted to the Central Board of Health, London and published in The Lancet, 1832. Int J Epidemiol 2013; 42 (2): 387-390. https://doi.org/10.1093/ije/dyt045.
2. Spiegel R. Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. Clin Exp Emerg Med 2016; 3 (1): 52-54. doi: 10.15441/ceem.16.128.
3. Cecconi M, Parsons A, Rhodes A. What is a fluid challenge? Current Opinion Crit Care 2011; 17 (3): 290-295. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834699cd
4. Marik P. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. Crit Care Med 2016; 44 (10): 1920-1922. doi: 10.1097/CCM.0000000000001483.
5. Mackenzie D, Noble V. Assessing volume status and fluid responsiveness in the emergency department. Clin Exp Emerg Med 2014; 1 (2): 67-77. doi: 10.15441/ceem.14.040.
6. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. Crit Care Med 2013; 41: 255-62. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182772ab6.
7. Michard F, Teboul J. Predicting fluid responsiveness in ICU patients. Chest 2002; 121 (6): 2000-2008. doi: 10.1378/chest.121.6.2000.
8. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care—the FENICE study: a global inception cohort study. Intensive Care Med 2015; 41: 1529-37. doi: 10.1007/s00134-015-3850-x.
9. Scheeren T, Ramsay M. New developments in hemodynamic monitoring. J Cardiothoracic Vascular Anesthesia 2019; 33: S67-S72. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.043.
10. Connors A, Speroff T, Dawson N, Thomas C, Harrell Jr F, Wagner D. et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically iii patients. JAMA 1996; 276 (11): 889. doi:10.1001/jama.1996.03540110043030.
11. Kenaan M, Gajera M, Goonewardena S. Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit. Critical Care Clinics 2014; 30 (3): 413-445. http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2014.03.007.
12. Saugel B, Ringmaier S, Holzapfel K, Schuster T, Phillip V, Schmid R, et al. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution–derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial. J Crit Care 2011; 26 (4): 402-410. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.11.001.
13. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. Medicina Intensiva 2012; 36 (1): 45-55. doi:10.1016/j.medin.2011.04.005.
14. Cherpanath T, Geerts B, Lagrand W, Schultz M, Groeneveld A. Basic concepts of fluid responsiveness. Neth Heart J 2013; 21 (12): 530-536. doi: 10.1007/s12471-013-0487-7.
15. Monnet X, Marik P, Teboul J. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. Int Care Med 2016; 42 (12): 1935-1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1.
16. Monnet X, Marik P, Teboul J. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intens Care 2016; 6 (1). https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7.
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345 (19): 1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
18. Mouncey P, Osborn T, Power G, Harrison D, Sadique M, Grieve R, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015; 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.
19. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. New England Journal of Medicine. 2014;371(16):1496-1506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380.
20. The Process Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014; 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
21. Cole E. Measuring central venous pressure. Nursing Standard 2007; 22 (7): 40-42.
22. Longerbeam J, Vannix R, Wagner W, Joergenson E. Central venous pressure monitoring. Am J Surg 1965; 110 (2): 220-230. https://doi.org/10.1016/0002-9610(65)90016-4.
23. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 2004; 32 (3): 691-699. doi: 10.1097/01.ccm.0000114996.68110.c9.
24. Qian G, Fu Z, Guo J, Cao F, Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure–guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. JACC: Cardiovascular Interventions 2016; 9 (1): 89-96. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.026.
25. Santos L, Bautista E, Rivero E, Ñamendys S, Carrillo J. Hipertensión pulmonar posoperatoria y síndrome de bajo gasto cardiaco derecho. Arch Cardiol Mex. 2011; 81:41-46.
26. Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Höcker J, Schöttler J, et al. Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients. J Crit Care 2012; 27 (3): 325.e7-325.e13. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.07.073.

27. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: Clinical physiology, measurement, and interpretation. Am Rev Respir Dis 1983;128: 319-26. doi: 10.1164/arrd.1983.128.2.319.
28. Voga G. Pulmonary artery occlusion pressure estimation by transesophageal echocardiography: is simpler better? Critical Care 2008; 12 (2): 127.
29. Robin E, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B. Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. Crit Care 2006; 10 (Suppl 3): S3. doi: 10.1186/cc4830.
30. Marino P, Gast P. The ICU book. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 141-143.
31. Kapoor PM, Bhardwaj V, Sharma A, Kiran U. Global end-diastolic volume an emerging preload marker vis-à-vis other markers - Have we reached our goal? Ann Card Anaesth 2016; 19: 699-704. doi: 10.4103/0971-9784.191554.
32. Eichhorn V, Goepfert M, Eulenburg C, Malbrain M, Reuter D. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A meta-analysis of the literature. Med Intensiva 2012; 36 (7): 467-474. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.014.
33. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. Chest 2003; 124: 1900-8. doi: 10.1378/chest.124.5.1900.
34. Pombo J, Troy B, Russell R. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. Circulation 1971; 43 (4): 480-490. doi: 10.1378/chest.124.5.1900.
35. Scheuren K, Wente M, Hainer C, Scheffler M, Lichtenstern C, Martin E, et al. Left ventricular end-diastolic area is a measure of cardiac preload in patients with early septic shock. Eur J Anaesthesiol 2009; 26 (9): 759-765. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832a3a9c.
36. Lan H, Zhou X, Xue J, Liu B, Chen G. The ability of left ventricular end-diastolic volume variations measured by TEE to monitor fluid responsiveness in high-risk surgical patients during craniotomy: a prospective cohort study. BMC Anesthesiology 2017; 17 (1). doi: 10.1186/s12871-017-0456-6.
37. Kory P. Counterpoint: Should acute fluid resuscitation be guided primarily by inferior vena cava ultrasound for patients in shock? No. Chest 2017; 151 (3): 533-536. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.017.
38. Corl K, George N, Romanoff J, Levinson A, Chheng D, Merchant R, et al. Inferior vena cava collapsibility detects fluid responsiveness among spontaneously breathing critically-ill patients. J Crit Care 2017; 41: 130-137. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.05.008.
39. Orso D, Paoli I, Piani T, Cilenti F, Cristiani L, Guglielmo N. Accuracy of ultrasonographic measurements of inferior vena cava to determine fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis. J Intensive Care Med 2020; 35 (4): 354-363. doi: 10.1177/0885066617752308.
40. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. Critical Care 2014; 18 (6). doi: 10.1186/s13054-014-0650-6.
41. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky M, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med 2006; 34 (5): 1402-1407. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06.
42. Monnet X, Teboul J. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? Ann Intens Care 2018; 8 (1). doi: 10.1186/s13613-018-0400-z.

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (3): 634-641.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4343

Cetoacidosis diabética: puesta al día

Diabetic ketoacidosis: Update.

Carlos A Andrade-Castellanos

Resumen

La cetoacidosis diabética es un estado metabólico extremo causado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. La enfermedad refleja los efectos de la deficiencia de esta hormona en múltiples tejidos, lo que explica la poliuria, polidipsia, el dolor abdominal y la alteración del nivel de conciencia. La administración intravenosa de líquidos, con posterior aplicación de insulina, constituye la piedra angular del tratamiento. Este trabajo pretende ser una revisión actualizada del manejo de esta complicación aguda de la diabetes.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis diabética; diabetes mellitus; insulina.

Abstract

Diabetic ketoacidosis is an acute, major, life-threatening complication of diabetes that occurs secondarily to relative or absolute insulin deficiency. Patients can present with polyuria, polydipsia, nausea, abdominal pain and altered sensorium. Successful treatment of diabetic ketoacidosis requires skillful fluid and insulin administration. This review covers updated management of diabetic ketoacidosis.

KEYWORDS: Diabetic ketoacidosis; Diabetes mellitus; Insulin.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Jalisco, México.

Recibido: 30 de mayo 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia
Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Andrade-Castellanos CA. Cetoacidosis diabética: puesta al día. Med Int Méx 2022; 38 (3): 634-641.

ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis, que es el resultado de la disminución de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras.[1]

El cortejo sintomático de la cetoacidosis diabética ocurre de manera rápida. Inicia con poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y dolor abdominal. La respiración rápida y profunda (de Kussmaul) representa la hiperventilación compensatoria y se acompaña del clásico aliento afrutado.

Se admiten en general los criterios de la Asociación Americana de Diabetes para el diagnóstico de cetoacidosis diabética, que incluyen: glucemia superior a 250 mg/dL, pH inferior a 7.30, cifra de bicarbonato plasmático inferior a 18 mEq/L y cetonuria o cetonemia.[2] La severidad del cuadro se determina con base en el pH y la cifra de bicarbonato. **Cuadro 1**

La administración de líquidos intravenosos es el primer paso del manejo; se administra inicialmente una carga de 1 L de solución salina al 0.9% para una hora. La reposición hídrica posterior depende del estado de hidratación y del nivel de sodio plasmático (**Figura 1**). Después de iniciada la reposición hídrica inicial y si la potasemia es superior a 3.3 mEq/L, se administra un bolo intravenoso de insulina rápida en dosis de 0.1 unidad/kg, para continuar con una perfusión intravenosa continua a razón de 0.1 unidad/kg/h. **Figura 1**

La glucemia debe disminuir aproximadamente entre 50 y 70 mg/dL por hora con esa terapéutica; de no ser así, la infusión de insulina debe doblarse hasta que se logre la meta. Cuando la glucemia sea inferior a 200 mg/dL se reduce la infusión de insulina a 0.05 unidades/kg/h y se administra de forma paralela suero glucosado al 5% a razón de 250 mL/h para evitar la hipoglucemia. En este punto la glucemia debe mantenerse entre 150 y 200 mg/dL hasta el alivio de la cetoacidosis diabética.

El cuadro se considera curado con una glucosa inferior a 200 mg/dL, pH mayor de 7.30, bicarbonato sérico mayor de 18 mEq/L o con hiato aniónico inferior a 12.

Una vez que se cumplan los criterios de curación debe iniciarse con insulina subcutánea basal a razón de 0.5 unidades/kg al día y suspender la bomba de infusión una a dos horas después de aplicada la insulina subcutánea para evitar la hiperglucemia de rebote.

La administración de bicarbonato sódico es controvertida.[3] Se acepta, no obstante, ante un pH inferior a 6.90.[2] Se administran 100 mEq de bicarbonato sódico (~ 11 ámpulas) en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 horas.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética

	Leve	Moderada	Grave
Glucosa (mg/dL)	> 250	> 250	> 250
pH	7.25 a 7.30	7.00 a 7.24	< 7.00
Bicarbonato (mEq/L)	15 a 18	10 a 14	< 10
Hiato aniónico	> 10	> 12	> 12
Nivel de conciencia	Alerta	Alerta o con somnolencia	Obnubilación, estupor o coma

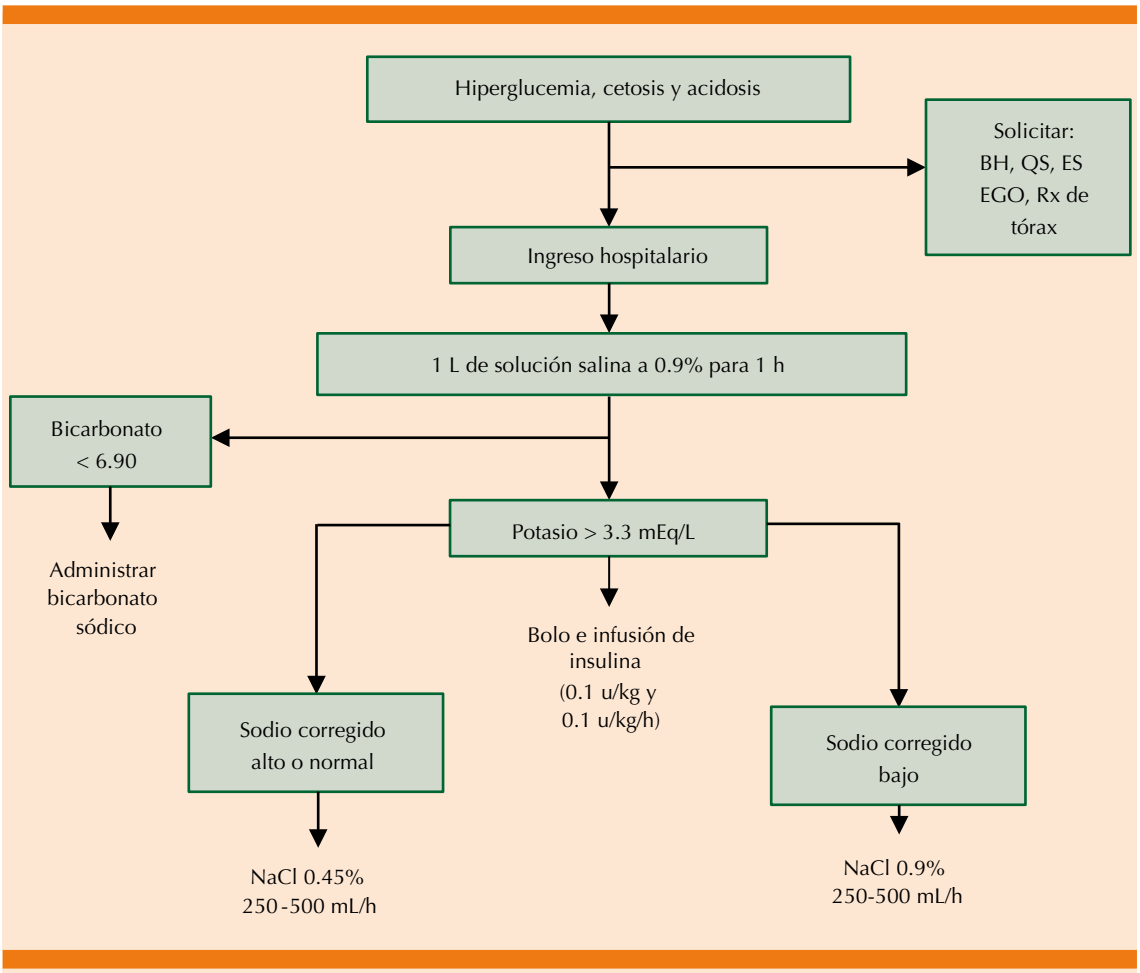

Figura 1. Manejo inicial de la cetoacidosis diabética.
BH: biometría hemática; QS: química sanguínea; ES: electrólitos séricos; EGO: examen general de orina; NaCl: cloruro de sodio.

El motivo de esta revisión es dar a conocer la evidencia reciente en relación con el manejo de la cetoacidosis diabética.

TERAPIA HÍDRICA

La solución salina al 0.9% es el líquido que más se utiliza en la reanimación de los pacientes con cetoacidosis diabética.[2] No obstante, una de las consecuencias de la administración de grandes cantidades de esta solución es la alteración en la concentración plasmática del cloro y sodio.[4] Recientemente se le ha prestado especial atención a las denominadas soluciones balanceadas, que tienen una cantidad de electrolitos más parecida al plasma que otro tipo de soluciones.[5] La característica más importante de estas soluciones es la menor cantidad de iones cloro que puede evitar la aparición de hipercloremia y acidosis metabólica hiperclorémica. La hipercloremia tiene efectos nocivos en la condición clínica del paciente críticamente enfermo; destaca, entre tales efectos, la lesión renal aguda como consecuencia de vasoconstricción renal.[6,7] Semler

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4343

y su grupo[5] realizaron un ensayo clínico con distribución al azar en el que se administró, por vía IV, solución balanceada a diversos pacientes adultos en estado crítico. El desenlace primario fue un resultado compuesto de muerte por cualquier causa, nueva terapia de reemplazo renal o disfunción renal persistente. El análisis final de los datos reveló que el uso de soluciones balanceadas reduce de forma significativa tal desenlace. No obstante, la reducción fue discreta: un paciente de cada 94 obtuvo dicho beneficio, que se observó predominantemente en pacientes con sepsis y en los que requirieron grandes volúmenes de cristaloides.

A la fecha, cuatro ensayos clínicos han evaluado la administración de soluciones balanceadas en pacientes con cetoacidosis diabética.[8-11] Mahler y colaboradores[8] encontraron que el grupo de pacientes distribuidos al azar a recibir soluciones balanceadas mostraba una reducción significativa del sodio sérico y, por ende, de acidosis metabólica hiperclorémica. Con esta terapia también se reportó un aumento de bicarbonato sérico postresucitación (20 *versus* 17 mmol/L; p = 0.20), lo que llevó a la curación más temprana del cuadro en el grupo de tratamiento. Van Zyl y su grupo[9] apreciaron reducción no significativa en el pH en el brazo de pacientes que recibió Ringer lactato (HR: 1.86 [IC95%: 0.93-3.70]; p = 0.076), sin demostrar cambios significativos en la natremia, en la concentración de cloro o en la creatinina sérica. Asimismo, el estudio de Young falló en demostrar un efecto favorable.[10] No hubo cambio significativo en el bicarbonato o en el pH en el grupo asignado al azar a recibir solución de Hartmann y, tal como sucedió en el estudio de Van Zyl, no se apreció una diferencia en la concentración sérica de sodio postresucitación. Finalmente, un ensayo pequeño realizado en Indonesia falló en encontrar una diferencia en cuanto a la incidencia de lesión renal aguda o acidosis metabólica hiperclorémica con la administración de soluciones balanceadas.[11]

De estos estudios podemos concluir que las soluciones balanceadas han demostrado ser al menos igual de eficaces que la solución salina al 0.9% en el manejo hídrico en pacientes con cetoacidosis diabética, pero no ofrecen ningún beneficio aparente en relación con los eventos de acidosis metabólica hiperclorémica o en la incidencia de lesión renal aguda. Vale la pena señalar que el efecto clínico de la acidosis hiperclorémica es menor cuando se compara con otro tipo de acidosis. Gunnerson y su grupo[12] analizaron una gran población de pacientes en estado crítico con acidosis y evaluaron su efecto en la mortalidad. En el análisis de subgrupos, los pacientes con acidosis hiperclorémica tuvieron mortalidad similar a la de los pacientes sin acidosis metabólica (29 *versus* 26%). Por el contrario, los pacientes que padecieron acidosis láctica tuvieron elevada mortalidad (56%). La acidosis hiperclorémica, a diferencia de la acidosis láctica, no es ocasionada ni traduce alteraciones de la perfusión tisular. Algunos autores, incluso, consideran que se trata de una afección benigna y de alivio espontáneo.[13,14]

El edema cerebral ocurre en cerca de un 0.5-1% de todos los episodios de cetoacidosis diabética.[15] Es debatido si tal episodio puede prevenirse con la administración lenta de líquidos. A este respecto Kuppermann y su grupo[16] estudiaron 1389 episodios de cetoacidosis diabética distribuidos al azar en cuatro grupos terapéuticos de acuerdo con dos factores: tipo de líquido y velocidad de administración. El resultado fue que no hubo diferencia entre los grupos en términos de disminución de la función neurológica medida a través de la escala de coma de Glasgow. Con tales hallazgos, la asociación entre velocidad de infusión de líquidos y aparición de edema cerebral podría entrar en la categoría de mito, pues existe evidencia que apunta hacia una lesión cerebral de tipo inflamatorio que ocurre antes del inicio de la terapéutica.[17,18]

INSULINA

Frederick Banting y Charles Best, de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1922.[19] Desde entonces, la cetoacidosis diabética pasó de ser una afección invariablemente mortal a una enfermedad con letalidad inferior al 1%.[20]

Todos los pacientes con cetoacidosis diabética precisan terapia insulínica (incluso los sujetos con la denominada cetoacidosis diabética euglucémica).[21] Su administración, ya sea en la forma de perfusión continua intravenosa o por la vía subcutánea, varía según la severidad del cuadro. A menos que el episodio de cetoacidosis diabética se catalogue como leve, la insulina en perfusión continua intravenosa es el tratamiento de elección. Bolo e infusión de insulina en las dosis descritas en la **Figura 1** han de prescribirse en pacientes con cetoacidosis diabética moderada y grave. Las guías norteamericanas sugieren que podría omitirse el bolo endovenoso inicial mientras la insulina sea infundida a razón de 0.14 unidades/kg/h.[2] Tal recomendación no es avalada por las guías británicas.[22]

La efectividad de la administración de análogos de insulina de acción rápida por la vía subcutánea ha quedado demostrada a través de varios ensayos clínicos con distribución al azar y un metanálisis de la Colaboración Cochrane.[23] En este último se analizaron 201 participantes, en su mayoría adultos, con cetoacidosis diabética leve y moderada que fueron distribuidos al azar a recibir ya sea insulina lispro o insulina aspártica o insulina regular intravenosa. El desenlace primario fue el tiempo hasta la resolución de la cetoacidosis diabética, que fue similar entre ambas estrategias (DM: 0.2 h [IC95%: -1.7-2.1]; p = 0.81; 90 participantes; 2 ensayos con insulina lispro) (DM: -1 h [IC95%: -3.2-1.2]; p = 0.36; 30 participantes; un ensayo con insulina aspártica).

Se administra un bolo inicial subcutáneo a razón de 0.3 unidades/kg para continuar, cada 2 h, con 0.2 unidades/kg hasta que la glucosa sea inferior a 250 mg/dL.[2,22] En los pacientes con un episodio moderado es preferible la administración intravenosa de insulina en vista de que la evidencia disponible hasta ahora es de calidad baja.[23]

La aplicación de análogos de insulina de acción prolongada en las primeras horas del diagnóstico de cetoacidosis diabética es atractiva por múltiples razones.[24] Entre los efectos benéficos observados destacan la reducción en el tiempo de alivio del cuadro y menor incidencia de hiperglucemia de rebote. La hiperglucemia de rebote, definida por una glucemia > 180 mg/dL en las primeras 24 horas tras el retiro de la infusión IV de insulina, se observa en la transición hacia la aplicación del esquema subcutáneo una vez remitido el cuadro de la cetoacidosis diabética.[25] En un metanálisis de ensayos clínicos de 135 casos de cetoacidosis diabética tratados con insulina glargina, se observaron reducciones significativas en el tiempo de alivio del cuadro (DM: -4.19 h [IC95%: -7.81-0.57]; p = 0.02; 110 participantes; 3 ensayos) y en la incidencia de hiperglucemia de rebote, sin mostrar diferencias significativas en relación con los episodios de hipoglucemia (RR: 1.02 [IC95%: 0.41-2.50]; p = 0.97; 135 participantes; 4 ensayos).[1] Es necesario tomar en cuenta que no hubo cegamiento en ninguno de los ensayos analizados, lo que conlleva a un sesgo de realización.[26] La dosis subcutánea de insulina glargina en tales casos es de 0.25 unidades/kg y debe aplicarse en las primeras horas del cuadro.[22]

BICARBONATO

Las guías estadounidenses recomiendan la administración de bicarbonato sódico en las situaciones en las que el pH sea inferior a 6.90,[2] mientras que las guías británicas no lo aconsejan en absoluto.[22] La razón de tratar a los pacientes

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4343

con cetoacidosis diabética grave con bicarbonato sódico se sustenta en los efectos de la acidosis en el corazón y los vasos. El tratamiento, se cree, mejora la contractilidad miocárdica y la respuesta cardiovascular a las catecolaminas.[27] No obstante, tales efectos benéficos derivados de la administración de bicarbonato sódico no se han demostrado por medio de ensayos clínicos.[28,29,30] En contraparte, el bicarbonato puede provocar efectos indeseables que incluyen hipopotasemia, acidosis paradójica intracelular, así como reducción de la oxigenación tisular. Incluso, se ha descrito que el tratamiento con bicarbonato sódico retrasa la eliminación de cuerpos cetónicos y del lactato.[30] Bajo estas consideraciones, Chua y su grupo[3] decidieron conjuntar toda la evidencia disponible, prospectiva y retrospectiva, en una revisión sistemática. Basados en la evidencia científica que ellos encontraron, los autores afirman que no existe justificación para la administración de bicarbonato sódico por vía IV en pacientes con cetoacidosis diabética.

El aporte adecuado de líquidos podría ser suficiente para corregir el bicarbonato plasmático.[31]

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y SU ASOCIACIÓN CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son agentes que, mediante la inducción de glucosuria, reducen la glucemia plasmática. Tales fármacos, además, reducen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía diabética.[32] Se han comunicado casos de cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes diabéticos bajo tratamiento con estos fármacos. La cetoacidosis diabética euglucémica es la que muestra glucemias < 250 mg/dL (debido a la glucosuria) y cetonuria no demasiado elevada: hallazgos que retrasan el diagnóstico. Entre los mecanismos implicados destaca la hiperglucagonemia y la depleción de volumen inducida por este grupo de farmacos.[33]

El metanálisis más reciente que exploró la incidencia de cetoacidosis diabética en usuarios de inhibidores de SGLT2 muestra resultados preocupantes. Liu y su grupo[34] analizaron los ensayos clínicos que reportaron la cetoacidosis diabética como complicación. Los hallazgos demuestran una diferencia significativa en la incidencia de cetoacidosis diabética con la administración de estos fármacos (OR: 2.13 [IC95%: 1.38-3.27]; p = 0.006; 39 ensayos). Si bien los mismos autores señalan que la tasa de eventos es baja (0.18%), el análisis sugiere que ciertos pacientes requieren vigilancia estrecha de esta complicación: pacientes ancianos y los que reciben de manera prolongada estos fármacos.

INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (COVID-19) Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA

El SARS-CoV-2, que ocasiona la COVID-19, es un virus ARN de una sola cadena que pertenece al género betacoronavirus. La infección se desencadena por la unión de las proteínas S1 y S2 del SARS-CoV-2 al receptor de membrana ECA2 (enzima convertidora de la angiotensina 2), que se expresa altamente en los pulmones, corazón y páncreas. La entrada del virus a este último puede determinar el agravamiento en la función endocrina y precipitar la cetoacidosis diabética.[35] Por otro lado, la reanimación hídrica vigorosa (tan necesaria en pacientes con cetoacidosis diabética) puede resultar contraproducente, pues la sobrexpresión de la angiotensina II, mediada por el SARS-CoV-2, aumenta la permeabilidad vascular pulmonar. Por otro lado, la sobresaturación de los servicios de salud puede derivar en carencia de bombas de infusión para la administración IV de insulina. Bajo estos dos escenarios, un grupo de profesionales del Reino Unido sugiere dos regímenes

alternativos para la terapia hídrica en pacientes con cetoacidosis diabética infectados con el SARS-CoV-2, y apoyan la administración de análogos de insulina de acción rápida por la vía subcutánea.[36] Las recomendaciones pueden consultarse en la siguiente página web: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/public/2020-04/COvID_DKA_SC_v3.2.pdf.

REFERENCIAS

1. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Systematic review with meta-analysis: Subcutaneous insulin glargine coadministration for diabetic ketoacidosis. Gac Med Mex. 2016;152:761-769.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1335-1343. doi: 10.2337/dc09-9032.
3. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. Ann Intensive Care 2011; 1 (1): 23. doi: 10.1186/2110-5820-1-23.
4. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1981; 30: 310-313. doi: 10.2337/diab.30.4.310.
5. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. N Engl J Med 2018; 378: 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
6. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA 2012; 308: 1566-1572. doi:10.1001/jama.2012.13356.
7. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Ann Surg 2012; 256: 18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
8. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, et al. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. Am J Emerg Med 2011; 29 (6): 670-674. doi: 10.1016/j.ajem.2010.02.004.
9. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. QJM 2012; 105 (4): 337-343. doi: 10.1093/qjmed/hcr226.
10. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. J Paediatr Child Health 2017; 53 (1): 12-17. doi: 10.1111/jpc.13436.
11. Aditianingsih D, Djaja AS, George YWH. The effect of balanced electrolyte solution versus normal saline in the prevention of hyperchloremic metabolic acidosis in diabetic ketoacidosis patients: a randomized controlled trial. Med J Indones 2017; 26: 134-140. https://doi.org/10.13181/mji.v26i2.1542.
12. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care 2006; 10 (1): R22. doi: 10.1186/cc3987.
13. Mathes DD, Morell RC, Rohr MS. Dilutional acidosis: is it a real clinical entity? Anesthesiology 1997; 86 (2): 501-503. https://doi.org/10.1097/00000542-199702000-00028.
14. Doberer D, Funk GC, Schneeweiss B. Dilutional acidosis: an endless story of confusion. Crit Care Med 2003; 31 (1): 337-338. doi: 10.1097/00003246-200301000-00073.
15. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. J Emerg Med 2017; 53 (2): 212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014.
16. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 2018; 378 (24): 2275-2287. DOI: 10.1056/NEJMoa1716816.
17. Couch RM, Acott PD, Wong GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1991; 14 (1): 78-79. doi: 10.2337/diacare.14.1.78b.
18. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2004; 145 (2): 164-171. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.045.
19. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Flecher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. CMAJ 1922; 12: 141-146.
20. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: A retrospective cohort study. Diabetes Care 2018; 41 (9): 1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.
21. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A review. Curr Diabetes Rev 2017; 13 (3): 315-321. doi: 10.2174/1573399812666160421121307.
22. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med 2011; 28 (5): 508-515. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x.
23. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; (1): CD011281. doi: 10.1002/14651858.CD011281.pub2.
24. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of insulin glargine on recovery of patients with diabetic ke-

toacidosis: a randomized controlled trial. J Clin Diagn Res 2015; 9: OC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/12005.5883.

25. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. J Hosp Med 2009; 4: 28-34. doi: 10.1002/jhm.393.
26. Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. BMJ 1997; 315 (7103): 305-308. doi: 10.1136/bmj.315.7103.305.
27. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Engl J Med 1998; 338 (1): 26-34. DOI: 10.1056/NEJM199801013380106.
28. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. Br Med Bull 1984; 289: 1035-1038. doi: 10.1136/bmj.289.6451.1035.
29. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1986; 105 (6): 836-840. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-836.
30. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. Rev Invest Clin 1991; 43: 234-238.
31. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. JAMA 1989; 262 (15): 2108-2113. doi: 10.1001/jama.1989.03430150076029.
32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380 (24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
33. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care 2015; 38 (9): 1687-1693. doi: 10.2337/dc15-0843.
34. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2020; 22 (9): 1619-1627. doi:10.1111/dom.14075.
35. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 2010; 47 (3): 193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.
36. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. Diabet Med 2020; 37 (7): 1214-1216. doi:10.1111/dme.14328.

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 (3): 642-648.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4374

Asma y embarazo: abordaje simplificado

Asthma and pregnancy: simplified approach.

José Luis Sandoval-Gutiérrez

Resumen

El asma es una enfermedad respiratoria cuya prevalencia se ha incrementado durante las últimas décadas, la bibliografía médica sugiere que las pacientes asmáticas en embarazo tienen mayor riesgo de tener neonatos con bajo peso, parto pretérmino y complicaciones como preeclampsia. El objetivo de este artículo es revisar el abordaje fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico del asma asociada con embarazo. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos y material académico relevante sobre la dualidad nosológica de asma y embarazo, utilizando los buscadores PubMed y Google academic de 2000 a 2019. De un total de 875 artículos se seleccionaron 17 y un capítulo de libro con metodología adecuada, claridad y relevancia clínica, enfocados en el manejo del asma y embarazo. El tratamiento del asma reduce la inflamación y previene exacerbaciones, los medicamentos son seguros durante el embarazo y contribuyen a mejorar el pronóstico en la gestante y en el feto.

PALABRAS CLAVE: Asma; embarazo; tratamiento.

Abstract

Asthma is a respiratory disease that has increased in prevalence over the past few decades, the medical literature suggests that pregnant asthma patients have an increased risk of low-weight neonates, preterm delivery and complications such as pre-eclampsia. The objective of this paper is to review the pathophysiological, diagnostic and therapeutic approach of pregnancy-associated asthma. It was made a bibliographic review of relevant articles and academic material on the nosological duality of asthma and pregnancy, using the PubMed and Google academic search from 2000 to 2020. From a total of 875 articles, 27 and one chapter of book were selected with appropriate methodology, clarity and clinical relevance, focused on the management of asthma and pregnancy. Treatment of asthma reduces inflammation and prevents exacerbations, medications are safe during pregnancy and contribute to improve prognosis in both the pregnant woman and the fetus.

KEYWORDS: Asthma; Pregnancy; Therapeutics.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Recibido: 6 de junio 2020

Aceptado: 19 de agosto 2020

Correspondencia
José Luis Sandoval Gutiérrez
sandovalgutierrez@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sandoval-Gutiérrez JL. Asma y embarazo: abordaje simplificado. Med Int Méx 2022; 38 (3): 642-648.

ANTECEDENTES

El asma es el trastorno respiratorio que más se complica en el embarazo.[1] La padece un 8% de las embarazadas, hasta un 20% tienen exacerbaciones y un 6% requiere ingreso hospitalario.[2]

Hay regiones geográficas como Australia donde se reporta hasta en un 12.7% de las embarazadas.[3] En Estados Unidos se reporta en un 3.7 al 8.4%.[4]

En términos generales, las asmáticas tienen mayor riesgo de tener neonatos con menor peso al nacer, partos prematuros y complicaciones gestacionales, como preeclampsia, hemorragias, hipertensión arterial, placenta previa y necesidad de parto por cesárea. **Figura 1**

En términos clínicos, se habla de la ley del 1/3: ya que 33% de las pacientes mejoran de su estado respiratorio, un 33% quedan igual y el 33% restante empeoran. **Cuadro 1**

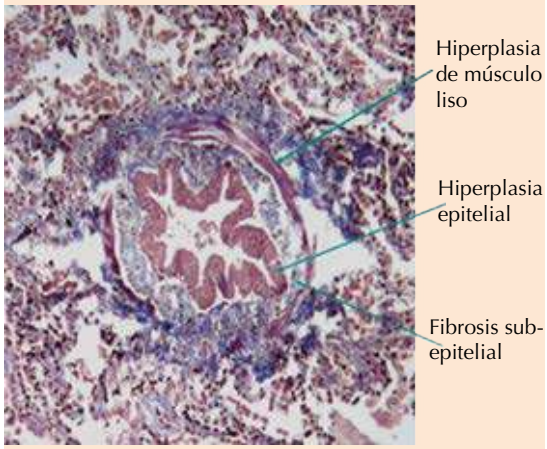

Figura 1. Histopatología del asma.
Fotografía proporcionada por la Dra. Rosa María Rivera, Servicio de Anatomía-Patológica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Los dos objetivos principales del tratamiento del asma durante el embarazo es optimizar la salud materna y la fetal.[5]

Alrededor del 30 al 40% de las mujeres con asma no embarazadas que llevan control en clínicas periféricas reportan empeoramiento sintomático perimenstrual.[6]

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL EMBARAZO

Los mecanismos responsables que alteran el curso del asma en el embarazo aún son inciertos, existe una asociación a nivel de las hormonas sexuales, cortisol y prostaglandinas que contribuye a los cambios respiratorios.[7]

Las hormonas sexuales se incrementan durante el embarazo 100-1000 veces con respecto a la no gestante, esto ha motivado una línea de investigación sobre este campo.[8]

Existe infiltración de eosinófilos en muchos órganos, incluido el útero, así como la participación de prostaglandinas con efecto dual:

PGE2 es broncodilatadora y las PGD2-PGF2 broncoconstrictoras. El líquido amniótico contiene una mezcla de éstas.[9]

Durante el primer trimestre del embarazo hay aumento del volumen corriente (VC), producido por un mecanismo de hiperventilación debido a la acción de la progesterona, que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 por un lado y por otro, estimula directamente al mismo.

Hay volúmenes que se disminuyen en un 20%, como el de reserva espiratoria (VRE) y residual (VR), todo esto conlleva disminución de la ca-

Cuadro 1. Definiciones clínicas de exacerbación de asma

Variable	Asma bien controlada	Asma no controlada	Asma escasamente controlada
Frecuencia de síntomas	Menos de 2 días a la semana	Más de 2 días a la semana	Todos los días
Frecuencia de despertares nocturnos	Menos de 2 veces al mes	1-3 veces a la semana	Más de 4 veces a la semana
Interferencia con actividades diarias	Ninguna	Alguna	Extrema
Administración de beta agonistas de corta acción	Menos de 2 veces a la semana	Más de 2 veces a la semana	Varias veces al día
VEF1 o flujo pico (% predicho)	> 80	60-80	< 60
Exacerbación que requiere administración de esteroides sistémicos	0-1 en los últimos 12 meses	Más de 2 en los últimos 12 meses	Más de 2 en los últimos 12 meses

pacidad funcional residual (CFR). Estos cambios pueden atribuirse a la elevación del diafragma y la modificación del tórax por el crecimiento uterino.[10]

Las exacerbaciones respiratorias de la paciente asmática embarazada son más frecuentes entre la semana 24 y 36 de gestación.[11]

Un 10-20% pueden tener broncoespasmo durante el trabajo de parto.

La gasometría arterial de una gestante muestra aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO_2), descenso de la $PaCO_2$ y un aumento del pH.

El feto regularmente cursa con una oxigenación correspondiente a una cuarta parte con respecto a la madre, el mismo utiliza cuatro adaptaciones para compensar esa hipoxemia fisiológica: *1)* perfusión incrementada a los órganos en 2.5 veces; *2)* hemoglobina fetal con mayor afinidad al O_2, *3)* hemoglobina fetal incrementada; *4)* sistema de cortocircuitos vasculares, llevando O_2 a las áreas prioritarias: hígado, cerebro y corazón.[12]

Desde el punto de vista fisiopatológico, hay que considerar que la hiperreactividad bronquial se acompaña de un grado de hipervascularidad, lo que incrementa el edema de la mucosa.

En la nariz por efecto hormonal existe congestión vascular que puede producir hemorragias, se ha observado incremento de la rinitis durante el embarazo en la paciente asmática.

EDUCACIÓN DE LA PACIENTE

Las pacientes embarazadas deben estar informadas de que el control apropiado de los síntomas obstructivos se relaciona con mejor pronóstico para el feto y limita las complicaciones durante el parto. Es importante que las gestantes con alto riesgo de padecer episodios de asma moderada o severa sean instruidas en la medición objetiva de la función pulmonar y en la utilización correcta de los inhaladores.

TERAPIA FARMACOLÓGICA[13] (Cuadros 2 y 3)

Esteroides inhalados

Son el pilar de la terapia de control del asma durante el embarazo.[14]

La budesonida tiene mayor experiencia en estudios, pero los demás también son seguros.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4374

Cuadro 2. Manejo terapéutico del asma en el embarazo

Paso	Medicación primaria	Medicación alterna
1	Ninguna	-
2	Dosis baja de esteroides inhalados	Teofilina, antagonistas de los receptores de leucotrienos
3	Dosis media de esteroides inhalados	Dosis baja de esteroides inhalados más beta-agonista de larga acción más antagonistas de los receptores de leucotrienos o teofilina
4	Dosis media de esteroides inhalados más beta-agonista de larga acción	Dosis media de esteroides inhalados más antagonistas de los receptores de leucotrienos o teofilina
5	Dosis alta de esteroides más beta-agonista de larga acción	-
6	Dosis alta de esteroides más beta-agonista de larga acción más prednisona oral	-

Cuadro 3. Clasificación de riesgo fetal según medicación

Medicación/categoría de riesgo (FDA)	
Esteroides inhalados	
Beclometasona	C
Budesonida	B
Ciclesonida	C
Fluticasona	C
Mometasona	C
Bromuro de ipratropio	
Beta-agonista de larga acción	B
Formoterol	C
Salmeterol	C
Antileucotrienos	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
Omalizumab	**B**
Esteroides sistémicos	
Dexametasona	C
Hidrocortisona	C
Metilprednisolona	C
Prednisona	C

Beta 2 agonistas de larga acción (BALA)

Son la terapia de control complementaria preferida, los beneficios superan los riesgos y su administración no se desaconseja.

Beta 2 agonistas de corta acción (BACA)

Aunque se prescriben como tocolíticos, si se indican en dosis terapéuticas y por vía inhalada no actúan sobre las contracciones del útero y su administración es segura durante el embarazo.

Anticolinérgicos

El bromuro de ipratropio se recomienda en el embarazo cuando los efectos benéficos para la madre compensan los potenciales efectos tóxicos para el feto. Se desconoce su efecto durante el parto.

Antileucotrienos

Montelukast debe prescribirse cuando fuese necesario para conseguir el control del asma.

Teofilina

El principal problema con esta medicación en mujeres embarazadas son los efectos secundarios digestivos y posibles interacciones entre medicamentos que pueden dar lugar a toxicidad.

Esteroides orales

Se recomienda su administración cuando estén indicados según las guías para el tratamiento y el control del asma grave durante el embarazo.

Omalizumab

La experiencia inicial con esta medicación no observa mayor prevalencia de nacimientos con malformaciones.

Paciente que requiere terapia intensiva

Si alguna embarazada requiere apoyo de paciente crítico, afortunadamente hay aditamentos de ventilación mecánica no invasiva, como presión positiva bifásica (BIPAP) y cánula nasal de alto flujo, lo que puede evitar una intubación orotraqueal y si esta última es necesaria se encuentra con varios modos espontáneos que permiten mejor manejo ventilatorio, así como la extubación exitosa.

SEGUIMIENTO DE LAS ASMÁTICAS GESTANTES (Cuadro 4)

Es importante establecer desde el inicio un manejo individualizado y multidisciplinario utilizando herramientas lo más objetivas posible para alcanzar y mantener el control de la enfermedad con la mínima medicación necesaria. La medición del óxido nítrico inhalado y de los síntomas utilizando cuestionarios de control es útil para guiar el tratamiento.[15]

Cuadro 4. Principios de manejo del asma durante el embarazo

- Lograr y mantener el alivio de los síntomas
- Prevenir las exacerbaciones
- Mantener la función pulmonar (VEF1, FP)
- Permitir realizar actividades normales de la vida diaria, incluyendo el ejercicio
- Minimizar los efectos adversos de los medicamentos
- Prevenir una obstrucción irreversible de la vía aérea
- Prevenir las muertes por asma

VEF1: volumen expirado forzado al primer segundo; FP: flujo pico.
Modificado de: Contreras Zúñiga E, Sanabria F, Zuluaga Martínez SX, Casas Quiroga IC. Asma bronquial y embarazo. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2007; 58 (3): 213-221.

Es importante corroborar el apego al tratamiento.

Como la fundación Cochrane lo señala, debido a la base de pruebas limitada, se necesitan ensayos aleatorios adicionales para determinar las intervenciones más eficaces para el tratamiento del asma en el embarazo. Los ensayos futuros deben tener el poder estadístico suficiente y estar bien diseñados para permitir la detección de diferencias en los resultados importantes para las madres y los fetos. El efecto en los servicios de salud requiere una evaluación. Cualquier ensayo adicional que evalúe intervenciones farmacológicas debe incluir los agentes modernos o los que se prescriben en la práctica actual.[16]

Debido a que la paciente embarazada generalmente es excluida de los ensayos clínicos, existe un vacío de evidencia prospectiva sobre seguridad farmacológica durante el embarazo, así como la administración de nuevos medicamentos, biológicos e inmunoterapia.[17,18]

En la actualidad se están abriendo nuevas líneas de investigación a este tema, como la administración de antibióticos,[19,20] alergias,[21] tabaquismo,[22] mecanismos inflamatorios,[23] medición de esteroide en el embarazo,[24] pautas de medicamentos,[25] consumo de vitamina D[26,27] y aspectos de predicción de aparición de enfermedad.[28]

Todo esto permitirá en el futuro ofrecer un manejo más objetivo desde el punto de vista científico.

CONCLUSIONES

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en el embarazo y su evolución puede ser variable durante el embarazo. El manejo de esta neumopatía ha mejorado sustancialmente en los

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4374

últimos años; sin embargo, continúan existiendo falsas creencias relacionadas con los riesgos asociados con la medicación. El aspecto pivote en el manejo es mejorar y mantener el control, es necesaria la visita con el especialista respiratorio al menos una vez cada trimestre, asimismo, la vacunación contra influenza es un aspecto importante en el manejo.

Se recomienda que las madres con lactancia continúen con el tratamiento del asma. Un enfoque multidisciplinario centrado en la paciente, aunado a educación y visitas frecuentes al profesional, pueden mejorar la evolución en general.

Nuevos estudios en el futuro nos ayudarán a entender los cambios y la inflamación en la vía aérea de las pacientes embarazadas con asma, que puedan orientarnos a un mejor tratamiento y manejo dirigido que mejore el pronóstico de la embarazada y del feto.

REFERENCIAS

1. Song Lee C. Asma en embarazo y manejo en el servicio de emergencias. Rev Med Cos Cen 2014; 71 (610): 231-233.
2. Sala Marin A, Martínez Moragón E. Asma y embarazo. Rev Asma 2017; 2 (3): 167-174.
3. McLaughlin K, Foureur M, Jensen ME, Murphy VE. Review and appraisal of guidelines for the management of asthma during pregnancy. Women Birth 2018; 31 (6): e349-e357. doi: 10.1016/j.wombi.2018.01.008.
4. Castro M, Kraft M. Clinical Asthma. Mosby Elsevier. 2008; 403.
5. Vrieze A, Postma D, Kerstjens H. Perimenstrual asthma: a syndrome without know cause or cure. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 271-282. doi: 10.1067/mai.2003.1676.
6. Namazy JA, Schatz M. Management of Asthma during pregnancy: optimizing outcomes and minimizing risk. Semin Respir Crit Care Med 2018; 39: 29-35. doi: 10.1055/s-0037-1606216.
7. Intervenciones para el control del asma en el embarazo. Pregnancy and Childbirth Group (http://www.pregnancy.cochrane.org) (accesado el 02 de mayo de 2020).
8. Nanazy JA,Schatz M. Pharmacoterapy options to treat asthma during pregnancy. Expert Opin Pharmacother 2015; 16 (12): 1783-1791. doi: 10.1517/14656566.2015.1066332.
9. Tamási L, Bohács A, Pállinger E, Falus A, Rigó J Jr, Müller V, et al: Increased interferón-gamma. And interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthamatics. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1197-1203. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02322.x.
10. Martínez-Mondragon E, Romero-Falcon A, García-Rivero JL. Algorithm for the management of asthma in pregnant women: a protocol to optimize processes in healthcare. Exp Rev Respir Med 2017: 1-10. Doi:10.1080/17476348.2017.1391094.
11. Lapinsky SE. Management of acute respiratory failure in pregnancy. Semin Respir Crit Care Med 2017; 38 (2): 201-207. doi: 10.1055/s-0037-1600909.
12. Hooper SB, Polglase GR, Roehr CC. Cardiopulmonary changes with aeration of the newborn lung. Paediatr Respir Rev 2015; 16 (3): 147-50. doi: 10.1016/j.prrv.2015.03.003.
13. NAEPP: Expert Panel Report: Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacology treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 34-46. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.023.
14. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of Inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case control study. BMJ 2005; 330: 230-235. doi: 10.1136/bmj.38313.624352.8F.
15. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. The Organization of Teratology Information Services Research Group. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 503-509. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.027.
16. Interventions for managing asthma in pregnancy. https://www.cochrane.org/CD010660/PREG_interventions-for-managing-asthma-in-pregnancy (accesado 03 de febrero de 2020)
17. Chung KD, Demissie K, Rhoads GG: Asthma in pregnancy-its relationship with race, insurance, maternal education, and prenatal care utilization. J Natl Med Assoc 2004; 96: 1414-1421.
18. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. Eur Respir J 2005; 25: 731-750. Doi:10.1183/09031936.05.00085704.
19. Turi KN, Gebretsadik T, Ding T, Abreo A, Stone C, Hartert TV, Wu P. Dose, timing, and spectrum of prenatal antibiotic exposure and risk of childhood asthma. Clin Infect Dis 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa085.
20. Alhasan MM, Cait AM, Heimesaat MM, Blaut M, Klopfleisch R, Wedel A, Conlon TM, Yildirim AÖ, Sodemann EB, Mohn WW, Bereswill S, Conrad ML. Antibiotic use during pregnancy increases offspring asthma severity in a dose dependent manner. Allergy 2020. doi: 10.1111/all.14234.
21. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Adverse pregnancy outcomes and risk of later allergic rhinitis - Nationwide Swedish cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2020. doi: 10.1111/pai.13230.

22. Sinclair L, McFadden M, Tilbrook H, Mitchell A, Keding A, Watson J, Bauld L, Kee F, Torgerson D, Hewitt C, McKell J, Hoddinott P, Harris FM, Uny I, Boyd K, McMeekin N, Ussher M, Tappin DM; CPIT III local research teams. The smoking cessation in pregnancy incentives trial (CPIT): study protocol for a phase III randomised controlled trial. Trials 2020; 21 (1): 183. doi: 10.1186/s13063-019-4042-8.

23. Lebold KM, Jacoby DB, Drake MG. Inflammatory mechanisms linking maternal and childhood asthma. J Leukoc Biol 2020. doi: 10.1002/JLB.3MR1219-338R.

24. Smith AL, Paul E, McGee D, Sinniah R, Flom E, Jackson-Humbles D, Harkema J, Racicot KE. Chronic, elevated maternal corticosterone during pregnancy in the mouse increases allergic airway inflammation in offspring. Front Immunol 2020; 10: 3134. doi: 10.3389/fimmu.2019.03134.

25. Roldan Munoz S, Lupattelli A, de Vries ST, Mol PGM, Nordeng H. Differences in medication beliefs between pregnant women using medication, or not, for chronic diseases: a cross-sectional, multinational, web-based study. BMJ Open 2020; 10 (2): e034529. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034529.

26. von Mutius E, Martinez FD. Vitamin D Supplementation during Pregnancy and the Prevention of Childhood Asthma. N Engl J Med 2020; 382 (6): 574-575. doi: 10.1056/NEJMe1915082.

27. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, Sandel M, Beigelman A, Bacharier LB, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Weiss ST. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. N Engl J Med 2020; 382 (6): 525-533. doi: 10.1056/NEJMoa1906137.

28. Longo C, Forget A, Schnitzer M, Blais L. Timing of maternal asthma diagnosis in relation to adverse perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.048.

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.v38i3.4374

Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (3): 649-664.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

Relojes circadianos y ayuno prolongado: potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades metabólicas

Circadian clocks and prolonged fasting: Therapeutic potential in the treatment of metabolic diseases.

María Fernández-De La Torre,[1] Paola Hernández-Díaz,[1] Julio Aspe-Viñolas,[1] Miguel Ahumada-Ayala[1,2]

Resumen

Los ritmos circadianos son fenómenos biológicos que se repiten de forma cíclica cada 24 horas, en sincronía con el movimiento rotatorio de la Tierra. Son responsables de la armonía de diversas funciones fisiológicas y permiten conservar la homeostasia anticipando la respuesta metabólica ante diversos eventos recurrentes. Los osciladores circadianos son regulados por mecanismos genéticos intracelulares. El reloj circadiano central se encuentra en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo y está en sincronía con los relojes circadianos periféricos, localizados en el resto de los tejidos. Existen señales externas denominadas gatillos o *zeitgebers,* que permiten la sincronización y armonía de los relojes circadianos. El *zeitgeber* principal del reloj central es la alternancia de los periodos de luz/oscuridad. Mientras que el horario y composición de los alimentos, los periodos de sueño y la actividad física son *zeitgebers* con acción predominante sobre los relojes periféricos. El estilo de vida moderno, con el incremento del uso de las pantallas electrónicas emisoras de luz azul, los horarios laborales nocturnos, las dietas altas en grasa y los patrones irregulares en los horarios de alimentación puede interferir con la correcta alineación de los relojes circadianos. La desincronía circadiana crónica participa en la patogénesis de las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, el síndrome metabólico y la obesidad. El ayuno nocturno prolongado es una herramienta para ajustar los relojes circadianos. Una ventana de alimentación reducida, con periodos de ingesta calórica regular, permite una respuesta metabólica oportuna en óptima sincronía con los relojes circadianos. El alineamiento de los relojes circadianos es un instrumento coadyuvante potencial para prevenir y tratar las enfermedades metabólicas.

PALABRAS CLAVE: Relojes circadianos; ritmos circadianos; enfermedades metabólicas.

Abstract

Circadian rhythms are biological phenomena, occurring in almost all living species, which are cyclically repeated every 24 hours, in synchrony with earth rotation. They provide rhythmicity to many physiological functions and make it possible to anticipate the most appropriate metabolic response to recurrent events, while maintaining homeostasis. Circadian rhythms are controlled by sophisticated intracellular molecular mechanisms. The central or master clock is located in the suprachiasmatic nuclei and it is synchronized with the peripheral clocks located in most other tissues. There are external clues or *zeitgebers*, that allow the synchronization and harmony of circadian clocks. The main *zeitgeber* of the central clock are the light-dark periods. While the composition and schedule of the diet, sleep periods, and physical activity are *zeitgebers* acting mainly on peripheral clocks. Modern lifestyle characterized by increased use of electronic screens emitting blue-light, night-time working shifts, high-fat diets,

[1] Departamentos de Medicina y Bioquímica. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.
[2] Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 16 de noviembre 2021
Aceptado: 29 de noviembre 2021

Correspondencia
Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Fernández-De La Torre M, Hernández-Díaz P, Aspe-Viñolas J, Ahumada-Ayala M. Relojes circadianos y ayuno prolongado: potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades metabólicas. Med Int Méx 2022; 38 (3): 649-664.

and irregular eating patterns may directly interfere with the harmonious functioning of circadian clocks. Chronic circadian desynchrony is possibly involved in the pathogenesis of metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus, systemic hypertension, metabolic syndrome and obesity. Prolonged nocturnal fasting can be used as a tool for adjusting circadian clocks, a reduced feeding-time window with regular caloric intake allow a timely metabolic response which is in synchrony with circadian genes. Aligning of circadian clocks represents a potential ancillary method for preventing and treating metabolic diseases.

KEYWORDS: Circadian clocks; Circadian rhythms; Metabolic diseases.

LOS RELOJES CIRCADIANOS

En la naturaleza existen numerosos fenómenos biológicos que se repiten en ciclos de aproximadamente 24 horas, se dice que estos procesos tienen un ritmo circadiano. Su nombre deriva del latín *circa*, alrededor y *diem*, día, alrededor del día.[1] Los eventos circadianos se observan en la mayoría de las especies y están determinados por el movimiento rotatorio de la Tierra.[1] Varios factores ambientales determinan la sincronización de estos ritmos circadianos fisiológicos y metabólicos.

El factor principal que regula estos ciclos es la alternancia de luz-oscuridad del día y la noche. En contraste con las respuestas fisiológicas reactivas que ocurren ante estímulos esporádicos, el objetivo principal de los ciclos circadianos es permitir al cuerpo humano anticipar los sucesos recurrentes cada 24 horas, para que coincidan con ajustes fisiológicos oportunos que permitan mantener la homeostasia metabólica y energética.[2]

Los ritmos circadianos se controlan por un reloj central y por una serie de relojes periféricos tejido-específicos. El reloj central, también conocido como reloj maestro,[3] está en los dos núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior, cada uno está conformado por aproximadamente 10,000 neuronas.[1,4] Estos núcleos se encuentran arriba del quiasma óptico y reciben información de vías aferentes originadas en los fotorreceptores (conos y bastones) y las células ganglionares de la retina. Estas células secretan melanopsina, un fotopigmento que interpreta la luz azul convirtiéndola en un estímulo nervioso.[5]

Aunque los eventos circadianos son conocidos desde hace muchos años, no se habían descrito los mecanismos a través de los cuales se controla su ciclicidad. La descripción de la biología molecular de los procesos que determinan los ritmos circadianos, a partir de estudios realizados en la mosca de la fruta, por Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W Young, fue reconocida con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2017.[6] Los procesos circadianos se correlacionan con variaciones en la transcripción de varios genes circadianos y de la traducción de sus correspondientes proteínas en ciclos de aproximadamente 24 horas. Los osciladores circadianos están dentro de las células individuales y tienen la capacidad de responder de forma específica a señales externas, permitiendo armonizar fenómenos fisiológicos, como los patrones de sueño, la temperatura corporal, la

 https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

liberación hormonal, la presión arterial y las vías metabólicas.

Reloj central

El reloj central está integrado por un grupo de genes, en conjunto denominados CLOCK (de las siglas en inglés *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*). El primero de estos genes fue descrito en la mosca de la fruta *Drosophila*[7] y se denominó gen PER (*Period*). Los genes circadianos codifican proteínas que actúan como factores de transcripción y que tienen la capacidad de reprimir su propia transcripción estableciendo varios circuitos de retroalimentación negativa. Durante la mañana las proteínas CLOCK y BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*) forman un heterodímero que se une a una secuencia de ADN llamada caja E, que está en la región promotora de los genes que codifican para las proteínas PER, CRY (*Cryptochrome*), REV-ERBα (*Nuclear receptor subfamily 1 group D member*) y ROR-α (*RAR-related orphan receptor alpha*). Esto resulta en la producción de mayor cantidad de estas proteínas en la etapa diurna y se considera la "rama positiva" del asa de retroalimentación genética. Durante la tarde y las primeras horas de la noche las proteínas PER y CRY se asocian, formando un heterodímero y son fosforiladas por las enzimas caseína cinasa (CKI) y AMP cinasa (AMPK). Una vez fosforiladas, estas proteínas pueden ingresar al núcleo y unirse a CLOCK y BMAL1 inhibiéndolas, integrando la "rama negativa" de las asas primarias de retroalimentación de los genes circadianos, mediante la cual PER y CRY inhiben su propia transcripción. Durante la madrugada PER y CRY son dirigidas hacia su degradación proteosomal dependiente de ubiquitina, de manera que al eliminar la represión de los genes reloj se da inicio a un nuevo ciclo circadiano.[8-14] **Figura 1A**

Además de las asas primarias, existen asas y mecanismos secundarios de regulación de los genes del reloj central. La transcripción del gen BMAL1 es regulado negativamente por el represor REV-ERBα y positivamente por ROR-α. Estas proteínas compiten para unirse al elemento regulatorio RORE (*ROR response elements*) que es una secuencia genómica que regula la transcripción del RNAm de la proteína BMAL1[15] (**Figura 1B**). También se han descrito modificaciones postraduccionales de las proteínas del reloj central que pueden regular su propia transcripción, como la desacetilación de BMAL1 o PER2 a través de Sirtuina 1 (SIRT1).[13] Los genes de los relojes circadianos también son susceptibles a modificaciones epigenéticas (modificaciones covalentes del ADN o sus histonas que pueden resultar en la activación o inhibición de su transcripción).[16] **Figura 2**

La actividad de estos relojes circadianos es fuertemente influenciada por eventos relacionados con la rotación de nuestro planeta sobre su propio eje, estableciendo un ciclo constante y repetitivo de luz-oscuridad que determina a su vez el ritmo sueño-vigilia. Los eventos externos que dan las señales a los genes osciladores internos se han llamado *zeitgebers* o gatillos. El principal *zeitgeber* del reloj central es la luz, que tiene efecto en los fotorreceptores retinianos que transmiten esta información como estímulos nerviosos a los núcleos supraquiasmáticos. Estos núcleos envían información por vías nerviosas y humorales a prácticamente todos los tejidos corporales que están dotados de relojes periféricos tejido-específicos.[17]

Directamente derivado del *zeitgeber* principal, existen otros activadores del reloj central y de los relojes periféricos, por ejemplo, la ingesta de alimentos que requiere el estado de vigilia y determina un ritmo para los eventos metabólicos y hormonales que ocurren en el posprandio, la etapa posabsortiva y el ayuno.[17]

A diferencia del efecto "reactivo" a la ingesta de alimentos, como es la liberación de insuli-

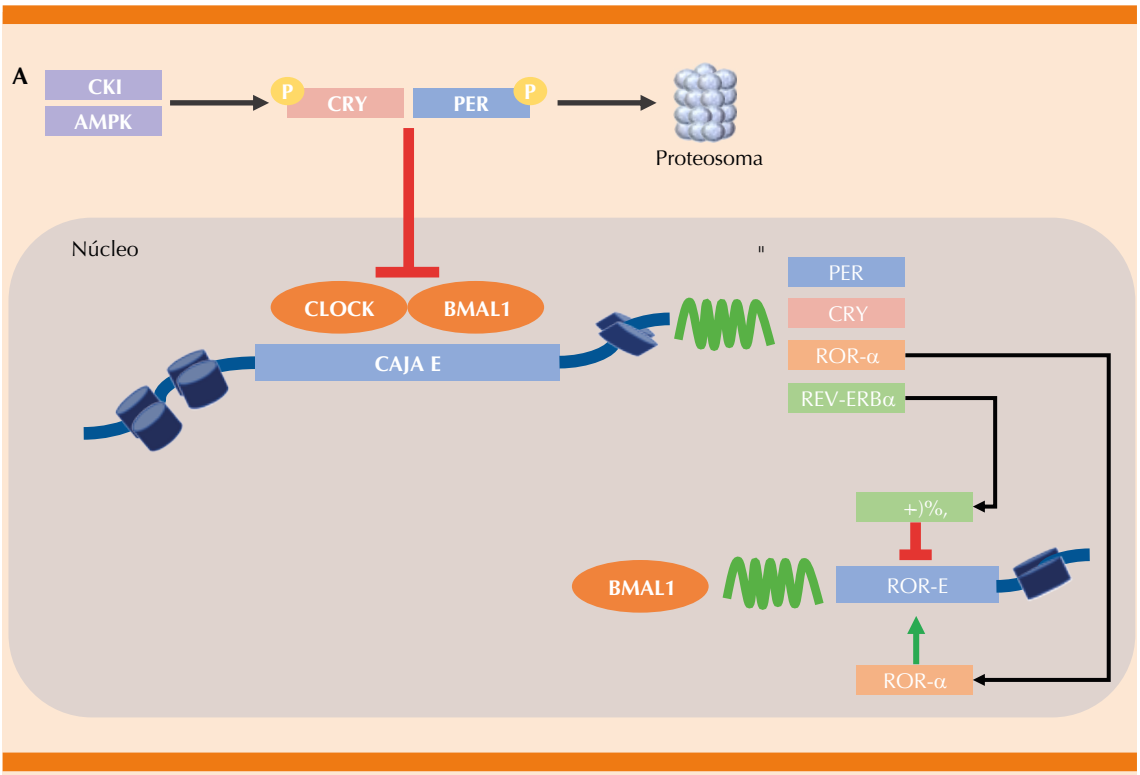

Figura 1. A. Reloj central: asa primaria: durante la mañana CLOCK y BMAL1 se asocian formando un heterodímero que se une a la caja regulatoria E, que es una secuencia de ADN de la región promotora que codifica para las proteínas PER, CRY, REV-ERBα y ROR-α. Esto activa la transcripción de los ARN mensajeros correspondientes y la traducción de estas proteínas. En la tarde PER y CRY se asocian y son fosforiladas por CKI y AMPK. El fósforo añadido les permite ingresar al núcleo y unirse a CLOCK y BMAL1 resultando en la inhibición de las mismas. Esto bloquea la producción de estas proteínas completando un asa de retroalimentación negativa. Durante la madrugada PER y CRY son dirigidas a la degradación proteosomal dependiente de ubiquitina, preparando la maquinaria de estos genes para repetir el ciclo al día siguiente. **B.** Reloj central: asa secundaria: la secuencia RORE que facilita la transcripción de BMAL1 es regulada en forma competitiva por un represor REV-ERBα y un estimulador RORα. El balance entre estas dos proteínas determina la actividad de RORE y consecuentemente la producción de BMAL1.
CLOCK: *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*; BMAL1: *Brain and Muscle ARNT-Like*; PER: *Period*; CRY: *Cryptochrome*; CKI: Caseína cinasa; REV-ERBα: *nuclear receptor subfamily 1 group D member 1*; ROR-α: *RAR-related orphan receptor alpha*; RORE: *ROR response elements*.

na, los relojes circadianos pueden anticipar los eventos que recurren cada 24 horas en nuestra vida cotidiana, preparando a nuestro organismo metabólica y hormonalmente para responder apropiadamente a las demandas diferentes de cada una de estas etapas.

Relojes periféricos

El reloj central es capaz de enviar señales humorales y nerviosas para modificar la actividad de ciertos genes, ubicados en prácticamente todos los tejidos, que son llamados relojes periféricos y

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

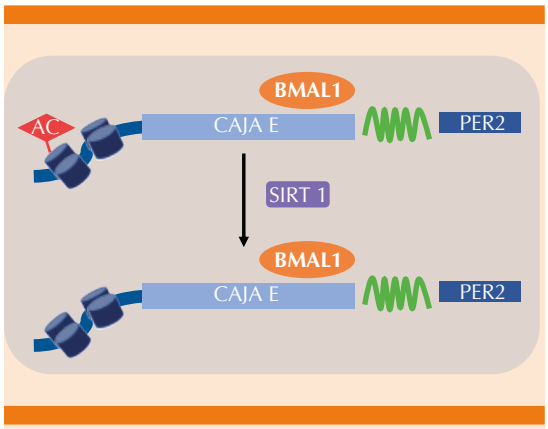

Figura 2. Existe un nivel adicional en la regulación de los genes del reloj central, a través de modificaciones postraduccionales de las proteínas implicadas, que pueden modificar su propia transcripción. El mecanismo más estudiado es la desacetilación de BMAL1 o PER2 por SIRT1.
SIRT1: sirtuina 1.

que responden a la información procedente del reloj central, con modificaciones circadianas en los procesos de transcripción y traducción de un elevado porcentaje de su proteoma. La sincronía de los *zeitgebers* con los relojes centrales y periféricos permite que éstos trabajen en armonía para anticipar y regular los procesos metabólicos.

Cualquier distorsión de las actividades previstas por los relojes circadianos ocasionaría la desalineación y potencial pérdida de eficiencia de las actividades fisiológicas o metabólicas, como ocurre en los trabajos de guardia nocturna, el cambio de husos horarios en viajes intercontinentales (*jet lag*), las variaciones en la composición o en el horario de la alimentación y las modificaciones del horario de las actividades físicas o ejercicio. La pérdida de la armonía de los genes circadianos centrales o periféricos puede facilitar la aparición de trastornos metabólicos, como la obesidad, la resistencia insulínica, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y los estados proinflamatorios.[1]

A continuación, enumeramos algunos de los principales eventos con inducción circadiana en los relojes periféricos. **Figura 3**

Reloj periférico hepático

La función principal del reloj circadiano hepático es mantener la euglucemia y la actividad lipogénica de forma apropiada a las circunstancias externas, que dependen en gran medida de los ciclos luz-oscuridad y sueño-vigilia. El contenido calórico de la dieta es uno de los principales *zeitgebers* de este reloj periférico. Los alimentos con alto contenido energético se metabolizan de manera más eficiente durante la mañana, debido principalmente a la activación de las vías metabólicas dependientes de insulina. En esta misma etapa los genes gluconeogénicos resultan inhibidos por la interacción de la proteína CRY con el receptor de glucocorticoides acoplado a la proteína G.[18,19] Resulta evidente que las alteraciones en la composición de la dieta o del horario de alimentación pueden perturbar la sincronía de los relojes circadianos y el procesamiento metabólico.

Reloj periférico muscular

El músculo esquelético exhibe un ritmo circadiano en la expresión de diversas proteínas que están implicadas directamente con su actividad metabólica. La máxima capacidad oxidativa en las mitocondrias musculares ocurre durante la tarde y disminuye considerablemente por la noche.[20] Este mismo ritmo se observa en cuanto a su sensibilidad a la insulina, que es mayor durante el día que durante la noche. Están en desarrollo numerosos estudios destinados a utilizar los conocimientos derivados de los relojes circadianos para establecer el horario óptimo para realizar actividades físicas y su posible efecto terapéutico.[21]

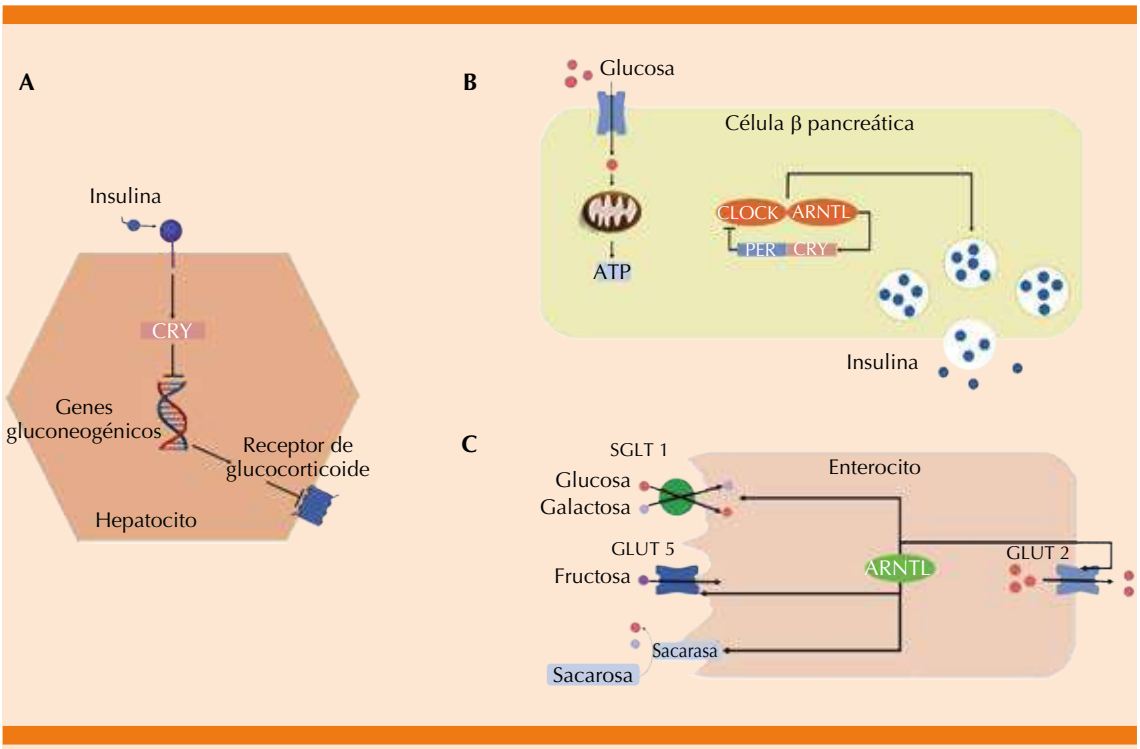

Figura 3. Relojes periféricos. **A.** Hepático: regula la glucemia y la actividad lipogénica para sincronizarlas con los ritmos circadianos (luz-oscuridad; posprandio y ayuno). Los genes gluconeogénicos son inhibidos por la proteína CRY que se une al receptor de glucocorticoides acoplado a proteínas G. **B.** Pancreático: recibe información proveniente del reloj central del núcleo supraquiasmático. Los genes CLOCK y BMAL1, presentes durante el día, se encargan de la activación de la biosíntesis, transporte y secreción de la insulina. **C.** Intestinal: su principal *zeitgeber* es la ingesta de alimentos. El gen principal es ARNTL, que regula la expresión de los transportadores de los carbohidratos.
ARNTL: *Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*.

Reloj periférico intestinal

El reloj circadiano intestinal está localizado en las células de la mucosa intestinal.[22,23] Su principal gatillo o *zeitgeber* es la ingesta de alimentos y tiene como objetivo regular la motilidad intestinal y la absorción de nutrientes.[24] El análogo del gen BMAL1 del oscilador circadiano en la mucosa intestinal es el gen ARNTL que funciona como su reloj periférico. Su principal función parece ser regular la expresión de los transportadores intestinales de los carbohidratos, de esta manera el intestino puede adecuar su capacidad de absorción con la etapa en la que se espera que haya mayor la ingesta de nutrientes.[25]

Reloj periférico pancreático

La actividad del páncreas endocrino también está sometida a la regulación por un reloj periférico circadiano que recibe información proveniente del reloj central del núcleo supraquiasmático. Los estudios en modelos murinos han demostrado que existe un ritmo circadiano de la secreción de insulina,[26] que es independiente de la respuesta reactiva de las células β a los secretagogos habituales de la insulina. Los genes CLOCK y BMAL1 presentes durante el día se encargan de la activación de la biosíntesis, transporte y secreción de la insulina.[27,28,29] El reloj circadiano pancreático permite, al igual que el

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

hepático, procesar mayor número de nutrientes durante las primeras horas de la mañana y es menos eficiente durante el horario nocturno, estos datos sustentan la prescripción de dietas basadas en el ayuno nocturno prolongado.

EFECTOS DE LA DISRUPCIÓN CIRCADIANA EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los relojes circadianos tienen una influencia importante en el metabolismo lipídico, ya que determinan, al igual que en el caso de otros nutrientes, el ritmo de la absorción, síntesis y oxidación de estos metabolitos. La regulación circadiana del metabolismo de los lípidos en el hígado se ha estudiado en especies murinas en las que se ha demostrado que al inicio de la noche se promueve la oxidación de los ácidos grasos.[30]

El metabolismo lipídico exhibe un patrón rítmico y se ve afectado seriamente cuando se propicia pérdida de la armonía circadiana, este desalineamiento puede conducir a esteatosis hepática. En modelos murinos, cuya fase de mayor actividad se da en la noche, se observó la expresión de PPARα/PGC-1 (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha/Activated Receptor γ Coactivator-1*) al inicio de la ingesta calórica nocturna, lo que prepara metabólicamente al animal con la energía suficiente para los requerimientos de la fase de mayor actividad física.[31] El regulador metabólico PGC-1α se expresa de forma circadiana y coactiva a los genes de la familia ROR, por lo que su papel en la transcripción de genes de los relojes periféricos es esencial para mantener su ritmicidad. Los hepatocitos aislados con ausencia de PCG1-α sufrieron disfunción en sus funciones autonómicas, ritmos metabólicos y regulación de la temperatura.[32]

En modelos murinos, algunas enzimas implicadas en la síntesis de colesterol y ácidos biliares, como la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMGCoA) y la enzima colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1), son reguladas al alza por los relojes circadianos, principalmente en el periodo correspondiente a la máxima ingesta de alimentos.[32]

El reloj periférico del tejido adiposo blanco armoniza los procesos de lipólisis-lipogénesis para que su actividad sea congruente con los periodos de ingesta o restricción del alimento. Es así como la lipólisis se activa durante la restricción del alimento, en contraste, las enzimas lipogénicas se activan durante los periodos de mayor ingesta de nutrientes.

La interrupción del ritmo circadiano secundario a la ingesta de alimentos fuera de horario ocasiona la disfunción en el manejo de los nutrientes lipídicos,[33] lo cual puede generar hipertrigliceridemia, ya que se pierde la sincronía entre la ingesta de grasa y la capacidad de metabolizar eficientemente sus componentes.

Las personas con patrones de sueño irregular, como los que trabajan por guardias nocturnas, son más susceptibles a padecer dislipidemia, estas personas, además de tener un periodo de sueño alterado, también suelen consumir alimentos durante la noche, lo que puede ocasionar incremento de los triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma.[33,34]

Por otro lado, el reloj periférico del tejido adiposo blanco también es regulado por genes CLOCK, esto se ha demostrado para la lipasa sensible a hormonas que es una enzima crítica en la regulación de la lipólisis.[35] En el reloj periférico del tejido adiposo blanco, la lipólisis tiene su mayor actividad durante el periodo de restricción de alimentos y, en cambio, la capacidad máxima de la síntesis de los ácidos grasos y de los triglicéridos ocurre en el periodo de ingesta de alimentos. La lipogénesis es estimulada durante la etapa diurna.[30]

Los periodos de alimentación-ayuno funcionan como *zeitgebers*[17] de los relojes periféricos, en consecuencia, las personas con patrones de alimentación y sueño irregulares pueden ser más susceptibles a padecer dislipidemia, obesidad, intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2.

Efectos de la interrupción circadiana en el metabolismo de los carbohidratos

La tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina están reguladas predominantemente por relojes periféricos, que son más activos al inicio del día y muestran tendencia a disminuir al finalizar la luz diurna. La mayor capacidad de sintetizar y secretar insulina es anticipada para el día, mientras que el nadir de su secreción se da durante la noche.

La irregularidad circadiana puede ocasionar resistencia insulínica, como se ve en trabajadores con turnos laborales nocturnos o en personas con horario de sueño reducido. La ingesta alta en calorías durante la noche, asociada con la irregularidad en los periodos de alimentación, produce desincronización circadiana, cuyo efecto es nocivo sobre la armonía de los relojes periféricos implicados en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.[34]

Al estudiar el efecto de la exposición a la luz en la noche en voluntarios sanos, se encontró que ésta disminuye la sensibilidad a la insulina, la resistencia insulínica resultante puede ocasionar hiperglucemia. Las pantallas emisoras de luz azul, como la pantalla de una computadora, teléfono inteligente o videojuegos, también pueden ocasionar este efecto dañino.[36]

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, que tiene su concentración y actividad máxima durante los periodos de sueño-oscuridad y resulta inhibida ante la exposición a la luz.[37] Una de las funciones de la melatonina en roedores es inhibir la secreción de insulina por las células β, mediante la interacción con sus receptores de superficie MT1 o MT2, pero en humanos esta función aún no se ha dilucidado totalmente.[38] Un estudio reveló que los sujetos expuestos a restricción del sueño mostraron disminución en la tolerancia a la glucosa por la secreción inadecuada de insulina pancreática, incrementando el riesgo de enfermedades, como la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.[39]

Los datos expresados anteriormente nos permiten concluir que idealmente, la ingesta máxima de carbohidratos y calorías debería corresponder al primer alimento de la mañana, ya que en las primeras horas del día se tiene mayor capacidad para procesar correctamente los nutrientes.

En los planes terapéuticos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se recomendaría que la mayor ingesta de carbohidratos, de preferencia los de bajo índice glucémico, fueran en la mañana y se redujeran durante la tarde, permitiendo de esta manera una mejor sincronía con la secreción tónica de insulina y del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), las cargas de nutrientes se reducen durante el resto del día y deberían ser nulas durante la noche.

El papel decisivo de los relojes circadianos en la regulación metabólica se confirmó mediante los estudios en humanos con mutaciones de los genes CLOCK, que tienen susceptibilidad a la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Se encontraron polimorfismos en el gen BMAL1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2,[40] haplotipos del gen CLOCK en pacientes obesos[41] y polimorfismos de CRY2 en pacientes con concentraciones elevadas de glucosa en ayuno.[42]

La interrupción del sueño en trabajadores nocturnos ocasiona mayor secreción de cortisol

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

durante la noche, alterando el ritmo circadiano en la secreción de esta hormona, lo que puede inducir intolerancia a carbohidratos y aumento de la glucosa posprandial y de ayuno.[43] Esta interrupción circadiana de la secreción de cortisol afecta notablemente a los relojes periféricos, incluyendo menor sensibilidad a la insulina en músculo esquelético,[44] el hígado invierte el manejo nocturno del metabolismo de los carbohidratos incrementando la glucogénesis y suprimiendo la gluconeogénesis, estos efectos asincrónicos, aunados a la comentada disminución de la capacidad de las células β pancreáticas para secretar insulina durante el periodo nocturno, pueden ocasionar resistencia periférica a la acciones de la insulina.[45]

Los estudios realizados en modelos murinos a nivel molecular confirmaron que la disrupción circadiana es capaz de alterar la expresión de genes y proteínas del metabolismo de los carbohidratos, tal es el caso del transportador de glucosa Scl2, del receptor de insulina IRS2 y de las enzimas clave en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, como la piruvato cinasa y la piruvato deshidrogenasa.[45]

Los efectos agudos más relevantes de la desalineación circadiana en el metabolismo de los carbohidratos son la disminución de la expresión de los transportadores de glucosa, las enzimas de la glucólisis y el aumento en las enzimas glucogénicas que condicionan mayor almacenamiento de glucógeno en el periodo de restricción del sueño, mientras que también se observó aumento en la gluconeogénesis en el periodo diurno.[45] En conclusión, la restricción del sueño ocasiona un patrón alterado del metabolismo caracterizado por mayor almacenamiento hepático de glucógeno en el periodo nocturno, alteración en el gasto energético y cambios en la conducta alimentaria que favorecen la ingesta de comidas altas en carbohidratos y genera alteraciones significativas del metabolismo de la glucosa. Todas estas anomalías incrementan la propensión a padecer resistencia insulínica, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

Influencia de los relojes circadianos en la aparición de sobrepeso y obesidad

De acuerdo con las estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018-2019, más del 75% de la población adulta mexicana de las áreas urbanas y rurales de todas las regiones del país tienen sobrepeso u obesidad.[46] En los últimos años se ha evidenciado la importante participación de la irregularidad circadiana en la génesis de la obesidad y actualmente se acepta que esta irregularidad es un factor de riesgo de estas afecciones, por lo que es fundamental el estudio de nuevos blancos terapéuticos dirigidos a restablecer su armonía.

La irregularidad circadiana puede propiciar sobrepeso y obesidad a través de múltiples mecanismos, uno de los principales es la alteración en la concentración de leptina en sangre.[47] Cuando los ritmos circadianos están bien alineados, la leptina se secreta de forma pulsátil por el tejido adiposo y tiene su cenit durante el sueño, de lo que resulta la inhibición nocturna del apetito.[48] En un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Harvard en voluntarios sanos que fueron sometidos a restricción del sueño, se observó que estos individuos tuvieron un estado de hiperfagia, disminución de las concentraciones nocturnas de leptina y aumento de la hormona orexigénica grelina, además, se observó un cambio en la conducta alimentaria hacia dietas de alto contenido calórico.[48] Se ha observado que la desincronización circadiana modifica inapropiadamente el metabolismo intermediario ocasionando depósitos excesivos de glucógeno y grasa en el hígado, incremento de la lipogénesis en tejido adiposo blanco y secreción asincrónica de insulina.[49]

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina en sujetos no obesos muestran un ciclo rítmico de 24 horas,[50] se ha observado que los pacientes obesos no muestran este ciclo y tienen concentraciones disminuidas de adiponectina, presumiblemente por mal funcionamiento de los genes circadianos que controlan la producción de esta proteína.[51,52] La disminución de la actividad y ciclicidad de la adiponectina ocasiona la pérdida de las acciones benéficas de esta adipocina en el metabolismo lipídico y de la sensibilidad insulínica. La adiponectina activa a PPARα, este factor se expresa en las células con elevada capacidad de oxidar ácidos grasos (hepatocitos, cardiomiocitos, rabdomiocitos). En el hígado, la activación de PPARα induce la expresión de las proteínas del transporte de los ácidos grasos y de las enzimas de la β-oxidación; en el intestino también induce la expresión de las proteínas transportadoras de los ácidos grasos; por lo que la adiponectina aumenta la oxidación de los ácidos grasos y el gasto de energía vía activación del PPARα. Esto llevaría a la disminución en el contenido muscular y hepático de triglicéridos y, por tanto, al incremento en la sensibilidad a la insulina. Asimismo, se ha informado que la adiponectina es capaz de inhibir los eventos iniciales de la aparición de las lesiones aterosclerosas en la pared arterial.[53] En consecuencia, la disminución de las acciones de esta adipocina podría ocasionar efectos nocivos en el metabolismo intermediario e incrementar la incidencia de las enfermedades crónico-degenerativas.

Diversos estudios han demostrado que la obesidad y la dislipidemia aterogénica, caracterizada por hipertrigliceridemia, disminución del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el predominio de las lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas, se observan con mayor frecuencia en trabajadores con jornadas de trabajo nocturno, en comparación con los trabajadores con jornadas diurnas.[54]

Existe evidencia experimental que confirma la existencia de una relación inversa entre la restricción del sueño y el índice de masa corporal (IMC), como se mencionó anteriormente, la privación del sueño es un factor de riesgo del aumento en el IMC.[55]

EL AYUNO PROLONGADO COMO SINCRONIZADOR DE LOS RELOJES CIRCADIANOS

El ayuno nocturno prolongado es un método terapéutico potencialmente útil en el manejo de las enfermedades metabólicas. En efecto, diversos estudios han señalado la utilidad de prolongar el periodo de ayuno como un método coadyuvante al tratamiento farmacológico de los trastornos metabólicos, que incluyen la diabetes, el sobrepeso, la obesidad y la dislipidemia.[56,57]

Si se reduce la ventana de alimentación a un periodo de aproximadamente 8 horas y consecuentemente se amplía la ventana de ayuno a 16 horas, incluyendo estas últimas al menos 8 horas de sueño, pueden alinearse los ritmos circadianos, prevenir las enfermedades metabólicas e inclusive revertirlas si ya están presentes.[58] El tratamiento farmacológico dirigido a los relojes circadianos como principal blanco terapéutico aún está en estudio, por lo que en la actualidad solo es posible armonizar los relojes circadianos a través de modificaciones en el estilo de vida, como el horario de la alimentación, la programación correcta de la actividad física y las horas de sueño. En efecto, ahora se han confirmado las bases moleculares de la tradicional recomendación familiar de llevar una vida ordenada en horarios, costumbres alimentarias, sueño y ejercicio.

Diversos estudios han demostrado las ventajas del ayuno prolongado, que reduce la resistencia insulínica, la grasa abdominal y visceral, la concentración de triglicéridos en sangre, la presión arterial y el estrés oxidativo.[59] Este

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

tipo de régimen de alimentación permite una buena sincronía entre el aporte de nutrientes, la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a la misma, de lo que resulta el aumento en la tolerancia a la glucosa. La armonía de los relojes circadianos también ha demostrado ser capaz de inducir una importante mejoría en la calidad del sueño, la memoria, la capacidad de concentración y el estado de alerta durante el día. Los marcadores inflamatorios disminuyen e inclusive se han observado efectos benéficos en enfermedades como el asma bronquial.[57,60,61,62]

Los efectos metabólicos del ayuno nocturno prolongado están en armonía con la actividad anticipatoria circadiana de los relojes que regulan el metabolismo intermediario. Estos eventos permiten programar respuestas metabólicas. Entre los señalizadores implicados están la vía mTOR (*Mammalian target of rapamycin*) y AMPK, en respuesta a concentraciones de glucosa. Durante el periodo de ingesta calórica, se inhibe AMPK, mientras que se activa la vía mTOR, que actúa fosforilando a la caseína cinasa 1 (CKI) y a la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), enzimas que promueven la activación del anabolismo durante el periodo de consumo calórico. En contraste con lo anterior, durante la ventana de ayuno se activa el señalizador AMPK. Las acciones reguladoras inducidas por AMPK pueden entenderse como un bloqueo de las vías anabólicas consumidoras de energía y una activación de las vías catabólicas generadoras de ATP, principalmente a partir de los lípidos. En músculo esquelético el AMPK activa la oxidación de los ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial. Se ha sugerido que el AMPK tienen un papel sincronizador de numerosos genes controlados por los relojes circadianos periféricos.[63,64] Un estudio realizado en células en cultivo de modelos murinos mostraron que las células con restricción de glucosa activaron las concentraciones de AMPK y disminuyeron la expresión de CRY1 y del heterodímero CLOCK:BMAL1.[65]

Establecer un horario determinado para la ingesta calórica promueve la transcripción rítmica de genes implicados en el metabolismo, favoreciendo un patrón anticipatorio que resulta en un mejor aprovechamiento metabólico. En modelos murinos con ausencia de genes CRY se observó un patrón irregular en la ingesta calórica y los procesos de transcripción génica. Sin embargo, al someterlos a una alimentación restringida en el tiempo, estos procesos mostraron el restablecimiento del patrón rítmico, mediante la transcripción de algunos genes con la capacidad de reestablecer parcialmente el balance de la deficiencia de CRY.[56]

Los beneficios metabólicos asociados con el ayuno prolongado obedecen a modificaciones circadianas en diversos órganos.

En el hígado, el ayuno prolongado resulta en el agotamiento de la reserva de glucógeno, con lo que la producción de glucosa depende de la activación de la gluconeogénesis. El mayor flujo de los ácidos grasos que llegan al hígado procedentes del tejido adiposo blanco incrementa la β-oxidación de éstos generando acetil-CoA, que es un activador alostérico de la enzima piruvato carboxilasa que regula positivamente el flujo gluconeogénico. Este proceso asegura el aporte de glucosa al sistema nervioso central y otros tejidos no dependientes de insulina. También favorece la expresión del CYP7A que redirige el colesterol hacia la producción de ácidos biliares.[56,57,66]

El ayuno prolongado activa la lipólisis por favorecer la actividad de la lipasa tisular en tejido adiposo blanco, con el objetivo de exportar ácidos grasos para la oxidación de su cadena lateral, generando acetil-CoA y cuerpos cetónicos. Esto facilita la combustión de lípidos a expensas de menor oxidación de los carbohidratos.

En el tejido adiposo marrón se activa la generación de energía calorífica a partir de la

oxidación de los ácidos grasos. La termogénesis se incrementa en este tejido ya que sus abundantes mitocondrias muestran desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con la cadena de transporte electrónico, debido a la expresión en este tejido de la proteína UCP-1 (*Uncoupling protein 1*), de esta manera el tejido adiposo marrón es incapaz de sintetizar ATP, con lo que la energía se disipa en forma de calor.[57] La activación de estas células inducida por el ayuno prolongado tiene un efecto favorable, ya que reduce el sobrepeso y la resistencia insulínica.

Los ácidos grasos que se liberan del tejido adiposo son señalizadores de PPAR-α y del factor de transcripción 4, ambos promueven la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21).[66] Este mecanismo podría explicar la prolongación de la vida de modelos murinos sometidos a ayuno prolongado. Asimismo, existe la hipótesis de que el ayuno puede retrasar el envejecimiento de los animales experimentales, ya que activa la producción de ciertas proteínas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).[67-70]

El ayuno prolongado puede incrementar la resistencia contra el estrés oxidativo, iónico, traumático y proteotóxico.[71] Numerosos estudios han confirmado que la exposición repetida a periodos de ayuno prolongado (ayuno intermitente) genera una respuesta adaptativa que incluye incremento en la expresión de proteínas antioxidantes, facilitación de la reparación del ADN, aumento de la biogénesis mitocondrial, autofagia de proteínas dañadas y disminución de los marcadores inflamatorios.[72]

La prescripción de una dieta para armonizar los relojes circadianos se fundamenta en alargar el periodo de ayuno (idealmente 16 horas) y reducir la ventana de alimentación (idealmente 8 horas). Durante la primera etapa del tratamiento, el nuevo ritmo de alimentación debería mantenerse durante los 7 días de la semana. El contenido de los alimentos recomendados para consumir durante la ventana de alimentación debe ser balanceado, asegurando un adecuado aporte proteico, sin otra recomendación específica, excepto evitar episodios de ingesta compulsiva de alimentos con alto contenido calórico (bebidas azucaradas, comida chatarra, galletas, chocolates, etc.).[73,74] Además del evidente objetivo de reducción de peso, este tipo de régimen dietario resulta en una mejor alineación de los procesos metabólicos con los relojes circadianos.

En un estudio realizado en Alabama[69] en voluntarios sanos con intervalo de edad de 20 a 45 años se observó que después de un periodo de 5 semanas con un régimen de ayuno prolongado disminuyó la glucemia de ayuno, así como el área bajo la curva de la glucemia posprandial. Asimismo, se incrementó la concentración de β-hidroxibutirato matutino resultando en disminución del estrés oxidativo y de los estímulos orexigénicos.[69]

En otros estudios realizados en modelos murinos las dietas de ayuno prolongado generaron resultados satisfactorios al reducir la obesidad, diabetes, dislipidemia y la incidencia de cáncer.[72]

A pesar de los múltiples beneficios que se han observado con el tratamiento basado en ayuno prolongado, al igual que en todos los métodos terapéuticos, pueden ocurrir algunos efectos adversos, que generalmente se observan exclusivamente al inicio del tratamiento, como irritabilidad, episodios de apetito compulsivo e irritación del tubo digestivo ocasionado por hipersecreción ácida que podrían requerir tratamiento complementario con ansiolíticos, antisecretores o ambos.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7079

CONCLUSIONES

En la época contemporánea, se ha incrementado la morbilidad y mortalidad asociadas con enfermedades metabólicas, como la diabetes y la obesidad. Algunos de los factores que podrían explicar este incremento son las dietas hipercalóricas con alto contenido graso, el consumo de bebidas azucaradas y el sedentarismo. Es muy probable que también la desincronización de los relojes circadianos tenga un papel importante en la patogénesis de la interrupción metabólica. Numerosos trabajos han demostrado que las jornadas laborales nocturnas, la privación crónica del sueño, la exposición a la luz de determinadas longitudes de onda por la noche, como la luz azul emitida por dispositivos electrónicos, tabletas o teléfonos inteligentes y los viajes a través de distintos husos horarios ocasionan una desalineación circadiana y esto se correlaciona con el incremento del índice de masa corporal y con la aparición de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus tipo 2.

La descripción de las bases moleculares de las variaciones circadianas de la transcripción y traducción proteica que se observan en el reloj maestro del núcleo supraquiasmático y en los relojes periféricos subordinados a éste nos permite diseñar nuevas estrategias terapéuticas complementarias, destinadas a la distribución correcta de los nutrientes, la modificación de los patrones del ritmo sueño-vigilia, el establecimiento de un horario óptimo para las actividades físicas, que permita el realineamiento o sincronización de los relojes circadianos. Estas modificaciones en el estilo de vida potencialmente tendrán un efecto terapéutico positivo al reducir la incidencia y severidad de las enfermedades crónico-degenerativas. El objetivo de estas adecuaciones al estilo de vida es alinear lo mejor posible las actividades humanas con las adaptaciones metabólicas inducidas por la actividad anticipada de los relojes circadianos. Asimismo, se están diseñando fármacos que aún se encuentran en fases tempranas de investigación, dirigidos a modular directamente la actividad de las proteínas implicadas en los relojes circadianos.

Una de las estrategias mejor estudiadas para sincronizar los relojes circadianos son los programas de alimentación con periodos de ayuno prolongados y la reducción de la ventana de alimentación. Estos programas dietarios ofrecen significativos beneficios metabólicos incluyendo la reducción ponderal, la mejoría de la sensibilidad a la insulina y el retraso en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2. Entre las ventajas de estos planes de alimentación, está que el contenido nutricional no tiene que alterarse en forma significativa, por lo que el apego del paciente es relativamente sencillo y de bajo costo. Cualquier tratamiento nutricional requiere una vigilancia constante, se debe complementar con un programa de actividad física, de preferencia durante las primeras horas de la mañana y evitar "atracos" compulsivos aún dentro de la ventana de alimentación. La recompensa es importante, ya que además de la reducción de peso, la calidad del sueño mejora y se fortalecen algunas funciones intelectuales que requieren concentración y memoria. Debe tomarse en cuenta que al inicio del tratamiento puede haber periodos de ansiedad, cefalea, irritación del tubo digestivo que pueden requerir un manejo terapéutico adicional.[74]

REFERENCIAS

1. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. N Engl J Med 2021; 384 (6): 550-561. doi: 10.1056/NEJMra1802337.
2. Castellanos MÁ, Escobar C. De la cronobiología a la cronomedicina. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex 2016; 59 (2): 15-23.
3. Klein DC, Moore RY, Reppert SM, editors. Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. New York: Oxford University Press; 1991.
4. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period.

Science 1990; 247 (4945): 975-978. doi: 10.1126/science.2305266.

5. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. J Neurosci 2000; 20 (2): 600-605. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-02-00600.2000.
6. Ibañez, C. Discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Sun. 24 Oct 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017.
7. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68 (9): 2112-6. doi: 10.1073/pnas.68.9.2112.
8. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet 2017; 18 (3): 164-179. doi: 10.1038/nrg.2016.150.
9. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, Granneman JG, Piomelli D, Leff T, Sassone-Corsi P. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPARγ. Cell Metab 2010; 12 (5): 509-520. doi: 10.1016/j.cmet.2010.10.005.
10. Han DH, Lee YJ, Kim K, Kim CJ, Cho S. Modulation of glucocorticoid receptor induction properties by core circadian clock proteins. Mol Cell Endocrinol 2014; 383 (1-2): 170-180. doi: 10.1016/j.mce.2013.12.013.
11. Kriebs A, Jordan SD, Soto E, Henriksson E, Sandate CR, Vaughan ME, Chan AB, Duglan D, Papp SJ, Huber AL, Afetian ME, Yu RT, Zhao X, Downes M, Evans RM, Lamia KA. Circadian repressors CRY1 and CRY2 broadly interact with nuclear receptors and modulate transcriptional activity. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114 (33): 8776-8781. doi: 10.1073/pnas.1704955114.
12. Schmutz I, Ripperger JA, Baeriswyl-Aebischer S, Albrecht U. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. Genes Dev 2010; 24 (4): 345-357. doi: 10.1101/gad.564110.
13. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, Mostoslavsky R, Alt FW, Schibler U. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell 2008; 134 (2): 317-328. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.050.
14. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, Guarente LP, Sassone-Corsi P. The NAD+-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell 2008; 134 (2): 329-340. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.002.
15. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. Nature 2002; 418 (6901): 935-941. doi: 10.1038/nature00965.
16. Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. Nat Rev Mol Cell Biol 2019; 20 (4): 227-241. doi: 10.1038/s41580-018-0096-9.
17. Stephan FK. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. J Biol Rhythms 2002; 17 (4): 284-292. doi: 10.1177/074873040201700402.
18. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlenhaut NH, Jonker JW, Downes M, Evans RM. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. Nature 2011; 480 (7378): 552-6. doi: 10.1038/nature10700.
19. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. Nat Med 2010; 16 (10): 1152-1156. doi: 10.1038/nm.2214.
20. Dollet L, Pendergrast LA, Zierath JR. The role of the molecular circadian clock in human energy homeostasis. Curr Opin Lipidol 2021; 32 (1): 16-23. doi: 10.1097/MOL.0000000000000722.
21. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise-resetting the clock in metabolic disease. Nat Rev Endocrinol 2019; 15 (4): 197-206. doi: 10.1038/s41574-018-0150-x.
22. Scheving LA. Biological clocks and the digestive system. Gastroenterology 2000; 119 (2): 536-549. doi: 10.1053/gast.2000.9305
23. Scheving LE, Tsai TH, Scheving LA. Chronobiology of the intestinal tract of the mouse. Am J Anat 1983; 168 (4): 433-465. doi: 10.1002/aja.1001680405.
24. Hoogerwerf WA. Role of clock genes in gastrointestinal motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010; 299 (3): G549-555. doi: 10.1152/ajpgi.00147.2010.
25. Iwashina I, Mochizuki K, Inamochi Y, Goda T. Clock genes regulate the feeding schedule-dependent diurnal rhythm changes in hexose transporter gene expressions through the binding of BMAL1 to the promoter/enhancer and transcribed regions. J Nutr Biochem 2011; 22 (4): 334-343. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.02.012
26. Peschke E, Peschke D. Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perifused rat pancreatic islets. Diabetologia 1998; 41 (9): 1085-92. doi: 10.1007/s001250051034.
27. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature 2010; 466 (7306): 627-631. doi: 10.1038/nature09253.
28. Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. Diabetologia 2011; 54 (1): 120-124. doi: 10.1007/s00125-010-1920-8.
29. Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. Cell 2006; 126 (4): 801-810. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.050.
30. Li MD, Li CM, Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. Yale J Biol Med 2012; 85 (3): 387-401.
31. Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy

metabolism. Nature 2007; 447 (7143): 477-481. doi: 10.1038/nature05767.

32. Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. Proc Nutr Soc 2016; 75 (4): 440-450. doi: 10.1017/S0029665116000288.

33. Sookoian S, Gemma C, Fernández Gianotti T, Burgueño A, Alvarez A, González CD, Pirola CJ. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. J Intern Med 2007; 261 (3): 285-292. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x.

34. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Mohd Fahmi Teng NI, Azmani S, Das S, Effendy N. Consequences of circadian disruption in shift workers on chrononutrition and their psychosocial well-being. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (6): 2043. doi: 10.3390/ijerph17062043.

35. Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. Diabetes 2013; 62 (7): 2195-2203. doi: 10.2337/db12-1449.

36. Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults. PLoS One 2016; 11 (5): e0155601. doi: 10.1371/journal.pone.0155601.

37. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev 2005; 9 (1): 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001.

38. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. J Pineal Res 2008; 44 (3): 273-9. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x.

39. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA, Shea SA. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. Sci Transl Med 2012; 4 (129): 129ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.3003200.

40. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 (36): 14412-14417. doi: 10.1073/pnas.0703247104.

41. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. Am J Clin Nutr 2008; 87 (6): 1606-1615. doi: 10.1093/ajcn/87.6.1606.

42. Dupuis J, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet 2010; 42 (2): 105-116. doi: 10.1038/ng.520.

43. Oosterman JE, Wopereis S, Kalsbeek A. The circadian clock, shift work, and tissue-specific insulin resistance. Endocrinology 2020; 161 (12): bqaa180. doi: 10.1210/endocr/bqaa180.

44. Wefers J, van Moorsel D, Hansen J, Connell NJ, Havekes B, Hoeks J, et al. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle. Proceed Nat Acad Sci USA 2018; 115 (30): 7789-7794. https://doi.org/10.1073/pnas.1722295115.

45. Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM, Lehnert H, Oster H. Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork. PLoS One 2012; 7 (5): e37150. doi: 10.1371/journal.pone.0037150.

46. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.

47. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. Physiol Res 2001; 50 (5): 443-59.

48. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, Szuba MP, Samaras J, Price NJ, Meier-Ewert HK, Dinges DF, Mantzoros CS. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. J Neuroendocrinol 2003; 15 (9): 851-854. doi: 10.1046/j.1365-2826.2003.01069.x.

49. Maury E. Off the clock: From circadian disruption to metabolic disease. Int J Mol Sci 2019; 20 (7): 1597. doi: 10.3390/ijms20071597.

50. Calvani M, Scarfone A, Granato L, Mora EV, Nanni G, Castagneto M, Greco AV, Manco M, Mingrone G. Restoration of adiponectin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. Diabetes 2004; 53 (4): 939-947. doi: 10.2337/diabetes.53.4.939.

51. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101 (28): 10434-10439. doi: 10.1073/pnas.0403465101.

52. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Med Clin (Barc) 2005; 124 (10): 388-395. doi: 10.1157/13072576.

53. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, et al. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. Endocrinology 2005; 146 (12): 5631-5636. doi: 10.1210/en.2005-0771.

54. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. Int Arch Occup Environ Health 2003; 76 (6): 424-430. doi: 10.1007/s00420-003-0440-y.

55. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. Arch Intern Med 2005; 165 (1): 25-30. doi: 10.1001/archinte.165.1.25.

56. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. Cell Metab 2016; 23 (6): 1048-1059. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.001.

57. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick JA, Ellisman MH, Panda S. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell Metab 2012; 15 (6): 848-60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.019.

58. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventive and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. Cell Metab 2014; 20 (6): 991-1005. doi: 10.1016/j.cmet.2014.11.001.

59. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Carlson OD, Egan JM, Flyvbjerg A, Howell A. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond) 2011; 35 (5): 714-727. doi: 10.1038/ijo.2010.171.

60. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. Free Radic Biol Med 2007; 42 (5): 665-674. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005.

61. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. Transl Res 2014; 164 (4): 302-311. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.013.

62. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Principios de Bioquímica. 4ª ed. Omega, 2009.

63. Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2012; 52: 381-400. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134537.

64. Zheng X, Sehgal A. AKT and TOR signaling set the pace of the circadian pacemaker. Curr Biol 2010; 20 (13): 1203-8. doi: 10.1016/j.cub.2010.05.027.

65. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, Vasquez DS, Juguilon H, Panda S, Shaw RJ, Thompson CB, Evans RM. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. Science 2009; 326 (5951): 437-440. doi: 10.1126/science.1172156.

66. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab 2007; 5 (6): 415-425. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.003.

67. Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. Aging (Albany NY) 2010; 2 (1): 7-27. doi: 10.18632/aging.100116.

68. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med 2019; 381 (26): 2541-2551. doi: 10.1056/NEJMra1905136.

69. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. Nutrients 2019; 11 (6): 1234. doi: 10.3390/nu11061234.

70. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab 2014; 19 (2): 181-192. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.

71. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. Mol Aspects Med 2011; 32 (3): 159-221. doi: 10.1016/j.mam.2011.07.001.

72. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. Cell Metab 2018; 27 (6): 1176-1199. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.

73. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. J Transl Med 2016; 14 (1): 290.

74. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the metabolic switch: Understanding and applying the health benefits of fasting. Obesity (Silver Spring) 2018; 26 (2): 254-268. doi: 10.1002/oby.22065.

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (3): 665-668.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5519

Retiro de ventilación mecánica: en busca de la euboxia

Weaning: looking for euboxia.

Jesús Salvador Sánchez-Díaz,[1] Karla Gabriela Peniche-Moguel,[1] Gerardo Rivera-Solís,[1] Orlando Rubén Pérez-Nieto,[2] Eder Iván Zamarrón-López,[3] Manuel Alberto Guerrero-Gutiérrez[4]

Resumen

La palabra *euboxia* es un neologismo del griego *eu*, bueno o normal, y la palabra del inglés *box*, traducida al castellano como caja, describe en el argot médico la obsesión que tenemos de intentar restaurar las variables fisiológicas a un rango normal; por otro lado, el *weaning* describe un proceso o protocolo de retiro de la ventilación mecánica invasiva. La euboxia durante el transcurso del retiro de la ventilación mecánica puede retrasar la extubación y más allá de lograr rangos de referencia, se invita a la reflexión y al juicio clínico particularizado del paciente para lograr una extubación exitosa; factores neurológicos, respiratorios, hemodinámicos y metabólicos deben analizarse durante el retiro de la ventilación mecánica, considerar la práctica de la disboxia individualizada más que la euboxia.

PALABRAS CLAVE: Ventilación mecánica; extubación.

Abstract

The word *euboxia* is a neologism of the Greek *eu*, good or normal, and the English word *box*, translated into Spanish as *caja*, it describes in the medical jargon the obsession we have trying to restore the physiological variables to a normal range; On the other hand, weaning describes a process or protocol for the removal of invasive mechanical ventilation. The euboxia during the course of weaning may delay extubation and beyond achieving reference ranges, it invites reflection and the particularized clinical judgment of the patient to achieve successful extubation. Neurological, respiratory, hemodynamic and metabolic factors must be analyzed during weaning, considering the practice of individualized dysboxia more than euboxia.

KEYWORDS: Mechanical ventilation; Extubation.

[1] Hospital de Especialidades núm. 14. Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México.
[2] Hospital General San Juan del Río, Querétaro, México.
[3] Hospital CEMAIN, Tampico, Tamaulipas, México.
[4] Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: 26 de marzo 2021

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia
Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Rivera-Solís G, Pérez-Nieto OR, Zamarrón-López EI, Guerrero-Gutiérrez MA. Retiro de ventilación mecánica: en busca de la euboxia. Med Int Méx 2022; 38 (3): 665-668.

El término *euboxia* (del griego *eu*, que significa bueno, normal o feliz, y *box*, de la tradición de escribir variables fisiológicas en cajas) se utiliza en el medio hospitalario para describir el aparente estado de perfección o normalidad del paciente. Este enfoque en el paciente críticamente enfermo puede empeorar las cosas, pues la restauración de variables fisiológicas a un valor "normal" dista mucho de lo valores "necesarios" o asociados con buenos o malos resultados.[1] Por ejemplo, el índice PaO_2/FiO_2 (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno) depende de la presión barométrica (PB) y de la fracción inspirada de oxígeno; a nivel del mar, en condiciones de salud, su valor normal sería > 450 mmHg (98 mmHg/0.21% = 466.6 mmHg). Sin embargo, el valor "necesario" para iniciar el proceso de retiro de la ventilación mecánica es de 150 a 200 mmHg.[2] Entonces, el médico en búsqueda de la euboxia retrasa el inicio del retiro de la ventilación mecánica e incrementa los días de ventilación mecánica (VM), convirtiéndose en un factor de riesgo independiente para buenos o malos resultados OR 0.92 (IC95%: 0.91-0.94, 0.001).[3] *"[…] la cantidad de fracasos en el retiro de la ventilación mecánica es probablemente elevada cuando el interés del médico es minimizar la duración de la misma. Contrariamente, un método conservador que intenta minimizar la frecuencia y consecuencias del fracaso en el retiro, incrementará la duración".*[4] *Entonces, si a usted no le ha fracasado un paciente de la extubación, no se sienta bien… su periodo de retiro de la ventilación mecánica es mayor de lo que debería o ventila a sus pacientes más tiempo del necesario…".*

Cuando el paciente con ventilación mecánica fracasa al proceso de retiro o a la extubación esto convierte inmediatamente a este proceso en "difícil", lo anterior indica: (1) resolución incompleta del problema, (2) evaluación incorrecta u omisión o (3) problema nuevo agregado. Las causas implicadas en el fracaso del retiro son: *factores neurológicos, insuficiencia de la bomba cardiaca, insuficiencia de la bomba respiratoria o factores metabólicos,* estos mecanismos pueden presentarse solos o combinados.[5] En la mayoría de los estudios, *fracaso en la extubación* se define como la necesidad de reintubación dentro de las 48 horas posteriores al retiro de la ventilación mecánica, este fracaso ocurrirá hasta en el 20% de los pacientes y su principal causa es la insuficiencia respiratoria tipo 1. En consecuencia, el fracaso en la extubación incrementará el riesgo de muerte hasta en un 30%, solo por reintubar al paciente. Por lo anterior, resulta importante identificar a los pacientes con mayor riesgo antes de extubar.[6] De hecho, la tasa de mortalidad en los pacientes se incrementa paralelamente al número de factores de riesgo, por ejemplo, sin ningún factor de riesgo la probabilidad de muerte es del 3.9%, pero con tan solo un factor de riesgo la probabilidad de muerte se incrementa al 11% (RR 1.98, IC95%: 1.40-2.80, p = 0.001), llegando hasta el 75% cuando el paciente tiene cinco factores de riesgo.[7] De estos factores de riesgo, la edad mayor de 65 años y la existencia de enfermedad cardiológica o pulmonar crónica de base son los principales implicados en la prolongación de la ventilación mecánica, y no solo eso, en el fracaso del retiro.[8] El estudio WIND[3] reportó 9% de incidencia de ventilación mecánica prolongada. La mortalidad es creciente según la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estancia en la UCI. Sabemos bien que retrasar el primer intento para retirar la ventilación mecánica incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad (OR 1.10, IC95%: 1.06-1.13, p = 0.001), a su vez, la probabilidad de muerte prácticamente se duplica en los pacientes ventilados más de 7 días (12.1%) con respecto a los ventilados menos de 7 días (7.2%).[9]

Al igual que en otras enfermedades, utilizar un protocolo para retirar a los pacientes de la ventilación mecánica mejora los resultados (nivel de evidencia 1A).[10] Pero el momento

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5519

apropiado para comenzar el proceso de retiro generalmente se basa en una decisión clínica, que puede considerarse "subjetiva", retrasando el proceso por "falta de euboxia" en las variables consideradas por el clínico. De hecho, solo el 95% de las personas sanas caen dentro de un rango de referencia. Por tanto, el médico debe permitirse un poco de *disboxia*, pues el concepto de normalidad pudiera ser esquivo para muchos pacientes aptos para el inicio del proceso de retiro. Se han descrito diferentes predictores de tolerancia adecuada a la prueba de respiración espontánea (PRE),[11] todos con el inconveniente de que evalúan la capacidad ventilatoria y no la capacidad de proteger la vía aérea.[12] Como ejemplo, la presión inspiratoria máxima (Pimax) o fuerza inspiratoria negativa (FIN) utilizada para valorar la fuerza de los músculos respiratorios con valor normal de -100 cmH_2O, pero para fines de retiro de la ventilación mecánica -20 y -25 cmH_2O se asocia con mayor posibilidad de éxito (sensibilidad del 86 al 100% y especificidad del 7 al 69%).[13] Por otra parte, de los pacientes que requieren ventilación mecánica en la UCI, alrededor del 20% corresponden a enfermedades neurológicas según la bibliografía actual.[14] La escala de coma de Glasgow (ECG) es una variable asociada con buenos o malos resultados en estos pacientes. Una ECG mayor o igual a 8 puntos se asocia con éxito (75%) en el retiro de la ventilación mecánica frente a una ECG menor de 8 puntos (33%),[15] aunque 10 pudiera ser el mejor punto de corte.[16] Lo anterior se menciona porque el médico *euboxófilo* pudiera resistirse a iniciar el protocolo de retiro de la ventilación mecánica por falta de euboxia en dicho parámetro; sin embargo, debemos considerar que del 30 al 50% del tiempo que un paciente se encuentre en ventilación mecánica corresponderá al proceso de retiro.[17] Esto permite considerar que todo lo que disminuya el tiempo de desconexión repercute en el tiempo total que el paciente permanece ventilado.[18] Cuando el paciente está en condiciones de reasumir su respiración, debemos realizar una prueba de respiración espontánea. El 60% de los pacientes va a tolerar esta primera prueba y podrá ser extubado, pero un 40% no la tolerará y habrá que realizar otro intento más adelante.[11] El problema nace en el "operador", pues al final nosotros elegimos el "modo correcto" para el "paciente correcto".

En los últimos años hemos tenido infinidad de avances tecnológicos que pudieran favorecer el retiro, evitando en mayor medida fracasar en la interrupción de la ventilación mecánica, pero independientemente de lo tecnológico, la evaluación diaria, la aplicación de un pensamiento organizado y un protocolo en el proceso de retirar la ventilación mecánica deben ser indispensables. *"Dejar a un lado la euboxia para dar paso a la disboxia"*.

REFERENCIAS

1. Reade MC. The pursuit of oxygen euboxia. Anaesth Intensive Care 2013; 41 (4): 453-5. doi: 10.1177/0310057X1304100402.
2. Peñuelas Ó, Thille AW, Esteban A. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. Curr Opin Crit Care 2015; 21 (1): 74-81. oi: 10.1097/MCC.0000000000000169.
3. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L7, Zogheib E, Jonas M et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195 (6): 772-783. doi: 10.1164/rccm.201602-0320OC.
4. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. N Engl J Med 2012; 367: 2233-9. DOI: 10.1056/NEJMra1203367.
5. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2013; 39 (11): 1885-95. doi: 10.1007/s00134-013-3014-9.
6. Cortés-Román JC, Sánchez-Díaz JS, Castañeda-Valladares E, Peniche-Moguel KG, Gutiérrez-Jiménez AA, Calyeca-Sánchez MV. Índices de oxigenación como predictores de fracaso en la extubación en pacientes críticamente enfermos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2018; 18 (3): 131-198. DOI: 10.1016/j.acci.2018.04.001.
7. Lai CC, Shieh JM, Chiang SR, Chiang KH, Weng SF, Ho CH, et al. The outcomes and prognostic factors of patients requiring prolonged mechanical ventilation. Sci Rep 2016; 6: 28034. doi: 10.1038/srep28034.

8. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. Crit Care Med 2011; 39 (12): 2612-2618. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a5a.
9. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (4): 430-7. doi: 10.1164/rccm.201011-1887OC.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43 (3): 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
11. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J 2007; 29 (5): 1033-56. doi: 10.1183/09031936.00010206.
12. Sánchez-Díaz JS, Flores-Hernández R, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel KG, Huanca-Pacaje JM, Calyeca-Sánchez MV. Respiración de Biot. Fracaso de la extubación. Med Crit 2016; 30 (5): 347-350.
13. El-Khatib MF, Bou-Khalil P. Clinical review: Liberation from mechanical ventilation. Crit Care. 2008; 12 (4): 221. doi: 10.1186/cc6959.
14. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA 2002; 287: 345-355. doi: 10.1001/jama.287.3.345.
15. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. Am J Respir Crit Care Med 2001;163 (3 pt 1): 658-664. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2003060.
16. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S, Roquilly A, Delater A, Gros A, et al. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. Anesthesiology 2017; 127: 338-346. doi: 10.1097/ALN.0000000000001725.
17. Correger E, Murias G, Chaconc E, Estrugac A, Sales B, LopezAguilar J, et al. Interpretación de las curvas del respirador en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Med Intensiva 2012; 36: 294-306. doi:10.1016/j.medin.2011.08.005
18. Pingleton SK. Complications associated with mechanical ventilation. En: Tobin MJ, editores. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill; 1994: 775-792.

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.v38i3.5519

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (3): 669-675.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5622

Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada

Bitartrate or tartrate potassium for the treatment of dropsy in the New Kingdom of Granada.

Eduardo Tuta-Quintero,[1,2] Ignacio Briceño-Balcázar,[1] Julio César Martínez-Lozano,[1] María Daniela Olaya-Galindo,[1] Alberto Gómez-Gutiérrez[2]

Resumen

La hidropesía ha sido objeto de estudio a través de la historia en busca de entender su causa, fisiopatología y tratamiento. El objetivo de este artículo es analizar la receta médica herbaria que circulaba en el Nuevo Reino de Granada durante los siglos XVIII y XIX para el tratamiento de la hidropesía, entendiendo las bases culturales y científicas de ésta en la población neogranadina, para evaluar la eficacia y alcance actual del tratamiento comparado con el manejo estándar de la hidropesía. Se realizó una búsqueda documental en el Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, Colombia. Se analizó el documento denominado "Hidropesía". Simultáneamente, se realizó una revisión de la evidencia médica actual en las bases bibliográficas PubMed, Embase, LILACS, Science Direct y Google académico, sin límite de tiempo en idioma inglés y español. Se conserva una gran cantidad de recetas médicas de la época neogranadina, entre las cuales destaca una para el tratamiento de la hidropesía a base de bitartrato o tartrato de potasio como compuesto principal. En la actualidad se desconoce el fundamento científico que permita determinar su potencial efecto benéfico para el manejo de la hidropesía en aquel entonces. Lo que está claro es que su consumo exagerado se asocia con hipercalemia potencialmente mortal. La receta que se analiza no está indicada para una enfermedad específica a tratar, pues se utilizaba para controlar signos y síntomas como el edema y la ascitis, que pueden corresponder a un amplio espectro de enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Prescripción; tartrato de potasio.

Abstract

Hydrops has been the object of study throughout history in search of understanding its etiology, pathophysiology and treatment. The objective of this study is to analyze the herbal medical prescription that circulated in the New Kingdom of Granada during the 18th and 19th centuries for the treatment of dropsy, understanding the cultural and scientific bases of this in the New Granada population, to evaluate the efficacy and current scope of the treatment compared to the standard management of hydrops. A documentary search in the Cipriano Rodríguez Santamaría Historical Archive of the Octavio Arizmendi Posada Library of the University of La Sabana, Colombia, was done. The document is called "Hydrops". Simultaneously, a review of the current medical evidence was carried out in the bibliographic databases PubMed, Embase, LILACS, Science Direct and academic Google, without time limit and in English and Spanish. It is preserved a large number of medical recipes from the Neogranadian era, among which one stands out for the treatment of hydrops based on bitartrate or tartrate potassium as the main compound. At present the scientific basis is unknown that allows to determine its potential beneficial effect for the management of hydrops at that time. What is clear is that its exaggerated use is associated with potentially fatal hyperkalemia. The recipe being analyzed is not indicated for a specific disease to be treated, as it was used to control signs and symptoms such as edema and ascites, which can correspond to a wide spectrum of diseases.

KEYWORDS: Prescriptions; tartrate potassium.

[1] Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
[2] Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 17 de abril 2021
Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia
Eduardo Andrés Tuta Quintero
Eduardotuqu@unissabana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Tuta-Quintero E, Briceño-Balcázar I, Martínez-Lozano JC, Olaya-Galindo MD, Gómez-Gutiérrez A. Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada. Med Int Méx 2022; 38 (3): 669-675.

ANTECEDENTES

Desde el inicio de los tiempos, la medicina herbaria se ha utilizado para tratar todo tipo de enfermedades que han afectado al ser humano. Las recetas médicas que circulaban en el Nuevo Reino de Granada durante los siglos XVIII y XIX tuvieron múltiples usos, entre ellos la hidropesía. Pese a esto, la medicina herbaria no pasaba de ser un recurso para el manejo netamente sintomático evidenciado en su uso como analgésicos, anestésicos y sedantes.[1] En el archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana, Colombia, se encuentran múltiples recetas médicas de los siglos XVIII y XIX, que circulaban en el Nuevo Reino de Granada tras la conquista española de América en el siglo XVI, una de ellas utilizada para el manejo de la hidropesía. El análisis de este documento busca entender las bases culturales y científicas de esta receta con el fin de comprender la eficacia y alcance del tratamiento indicado en ésta y las probables implicaciones de su uso en la población neogranadina.

Historia de la medicina herbaria

La medicina primitiva se basaba en la mezcla empírica de agentes herbarios. Desde el inicio de los tiempos, la medicina herbaria se ha utilizado para tratar todo tipo de enfermedades que han afectado al ser humano. La aparición de la escritura permitió dejar registro de la manera en que las culturas antiguas reconocían ciertas plantas, como el opio, la quina, la belladona y la digital, entre otras, por sus componentes fitoterapéuticos benéficos.[2] Pese a esto, la medicina herbaria no pasaba de ser un recurso para el manejo netamente sintomático evidenciado en su uso como analgésicos, anestésicos y sedantes.[1]

Medicina herbaria en el periodo neogranadino

Tras la conquista española en el siglo XVI, en América del Sur se descubrió el potencial biológico de la flora de más de 80,000 especies vegetales. Sin embargo, solo se ha investigado desde el punto de vista farmacológico o fitoterapéutico menos del 1% de la naturaleza vegetal.[1] La atención médica en el territorio del Nuevo Reino de Granada era otorgada por órdenes religiosas quienes tenían la capacidad monetaria para la formación de boticarios, médicos y protomédicos.[3] Los boticarios tenían la responsabilidad de preservar y tratar la salud de la población en el periodo neogranadino. Los medicamentos de origen vegetal, animal o mineral utilizados se clasificaban según sus características fisicoquímicas: aguas, aceites, bálsamos, conservas, pulpas, jarabes, espíritus, extractos, gomas, resinas, polvos, sahumerios, sales, infusiones, tinturas y ungüentos.[4] La mayor parte de materias primas para elaborar los medicamentos eran traídas del viejo continente, lo que implicaba precios elevados e inasequibles.[1]

Nexo medicina herbaria-hidropesía

Entre los agentes herbarios utilizados en el territorio americano, se encontró una receta dirigida específicamente al manejo de la hidropesía en el archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de los siglos XVIII y XIX, que contiene recetas médicas que circulaban en el Nuevo Reino de Granada.

Contexto histórico de la hidropesía

El término hidropesía (en griego antiguo, ὕδρωψ, *hidrops*) proviene de la palabra agua, ὕδωρ (*hidro*).[5] Los primeros escritos sobre la hidropesía pertenecen al enciclopedista y médico romano Aulus Cornelius Celsus (c. 25 aC-50 dC), usualmente referido como Celso, en castellano.[6] *De medicina*, una de sus obras, es el primer libro de contenido médico en ser impreso, en donde Celso describe la hidropesía como: "una enfermedad crónica que puede desarrollarse en aquellos pacientes que sufren de una colec-

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5622

ción de agua debajo de la piel, y a menudo se superpone a una enfermedad de larga data".[7] Simultáneamente, la medicina griega y Celso describieron las características clínicas de la hidropesía como ruidos parecidos al viento dentro del vientre (timpanitas) e hinchazón de manera desigual por todas partes (leucoflegmasia), haciendo referencia a lo que en la actualidad se conoce respectivamente como ascitis y edemas en las extremidades o anasarca.[8]

Marcelo Malpighi en 1661 realizó grandes aportes para la comprensión del mecanismo fisiopatológico de la hidropesía. Su profundo estudio del sistema cardiovascular, dentro del cual se describió por primera vez la existencia de los capilares, permitió entender el origen del edema y la congestión pulmonar derivados de alteraciones vasculares. Malpighi, en sus ediciones de 'Consulti', registró que en la hidropesía el volumen de sangre arterial era superior al que regresaba por las venas debido al reflujo de líquido del sistema vascular hacia los tejidos, acumulándose en ellos.[9] En una de sus autopsias encontró un abdomen con tanta agua que fue capaz de llenar dos vasos de dicho fluido.[10]

Adicionalmente, Ippolito Albertini (1662-1738 dC) describió el edema o de la congestión pulmonar podía removerse a través de las deposiciones la orina y el corazón, pero que, si aún así no mejoraba clínicamente el paciente, existía un daño cardiaco. También estableció que el edema afectaba tanto a los pulmones como al riñón, contribuyendo a la formación de la cardiología y nefrología modernas.[11] En 1687, de acuerdo con Luca Tozzi, los médicos ya especulaban que la hidropesía se debía a la compresión y obstrucción de los ganglios linfáticos.[9]

Posteriormente, en 1898, Starling expuso la clave para la comprensión de la formación del edema, describiendo el movimiento de líquido desde los capilares hacia el compartimiento intersticial debido a la presión hidrostática y osmótica sobre la membrana capilar.[9] Tiempo después, en el siglo XX, se insistió en que el aumento de la presión capilar, o hidrostática, y la disminución de proteínas plasmáticas, o de la presión osmótica, explican el origen de la hidropesía, junto a la obstrucción de los conductos linfáticos y el consumo elevado de sal y líquidos.[12]

La receta médica contemplada se obtuvo a partir del archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana donde se encuentran múltiples recetas médicas de los siglos XVIII y XIX, que circulaban en el Nuevo Reino de Granada tras la conquista española de América en el siglo XVI.

Se realizó una búsqueda de artículos en las bases bibliográficas PubMed, Embase, LILACS, Science Direct y Google académico bajo los términos de búsqueda "Medical prescription", "history", "history of medicine", "potassium bitartrate", "dropsy", "lemon", "edema".

TRANSCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO FUENTE

Hidropesía

S.12

1- Me ha desengañado, no sín admiración, la esperiencia, que las Hidropesías se curan con el agua. No recurro confessar que antes de practicar este metodo (aún despues de haver visto implorar con acierto al Doctor Nicolas) estaba sobrecogido del susto, con que se da por lo comun el agua á los que adolecen de Hidropesia. Pero ya pude desecharle de mí, sostenido de la autoridad de Haller, y de Wieten, que dicen aviertamente, que el agua es el unico diluente, y verdadero diuretico, si se acompaña del Tartaro vitriolado; pues armada de esta virtud hace arrojar por la Orina mas porcion que la que se

toma por la boca, aunque se tome en cantidad excesiva: de suerte que en el agua de limon, y en la natural con el tartaro se contiene con excelencia el remedio de toda Hidropesia, con tal que no sea muy inveterada, y la naturaleza del paciente este robusta.

2do- El mismo beneficio se conssigue, echando en cada de libra de agua una dragma de Sal de Inglaterra: y este es el modo con que yo curé algunas Hidropesias, y el mismo con que las ví curar al Dr. Nicolas.

3. En las Hidropesias añejas, en que se conjetura que hay ofensa grande en las entrañas y en los vasos linphaticos, rompimiento enorme, no tiene que hacer el agua, ni acompañada, ni sola; pues como se halla la naturaleza sin facultades no se puede servir de sus virtudes. Pero en este caso, en que no aprovecha el agua, tampoco es provecho otra medicina. **Figura 1**

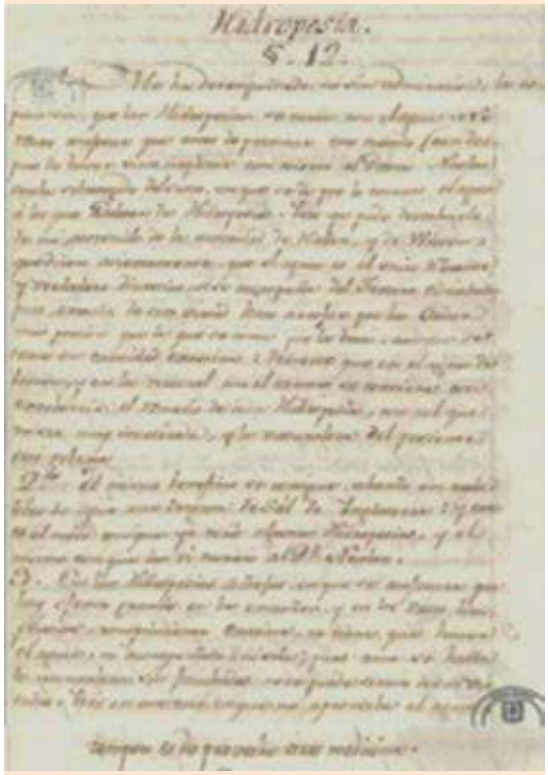

Figura 1. Receta contra las hidropesías.
Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana, Colombia. Folio 104 verso 105 recto y verso.

RESULTADOS

Propiedades fitoterapéuticas del bitartrato de potasio

El primer componente de la receta a evaluar a la luz de la bibliografía médica actual es el cremor. Datos históricos diferentes a la receta médica neogranadina mencionan su uso para el manejo de los edemas.[13] El cremor de tartrato, o bitartrato de potasio ($C_4H_5KO_6$), es reconocido como cristales descoloridos o polvo blanco solubles en agua. Es el resultado de la estabilización del vino frío, al provocarse la precipitación de este compuesto químico. Se ha utilizado como un remedio natural contra el estreñimiento crónico dadas sus propiedades purgativas, así como tratamiento de la cistitis y coadyuvante para dejar el consumo de cigarrillo.[14,15,16] En la actualidad, se han descrito muertes asociadas con hipercalemia por la alta ingesta de bitartrato de potasio.[17] En un reporte de casos reciente, ingestas elevadas del tartrato causaron episodios eméticos y concentraciones de potasio sérico anormalmente elevadas (> 8.0 mmol/L), asociadas con cambios electrocardiográficos.[18]

La hipercalemia produce disminución del potencial de membrana en reposo y el umbral de despolarización rápida dependiente de sodio (Na+) de la fase 0, aumentando el dromotropismo o conductividad miocárdica.[19] Lo anterior se traduce en hiperexcitabilidad (fibrilación y taquicardia ventricular) o depresión (bradicardia

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5622

y asistolia) miocárdica potencialmente mortales.[19,20] Al bitartrato de potasio también se le atribuye la prevención de formación de cálculos compuestos de oxalato de calcio monohidrato en las vías urinarias, pero, por otro lado, favorece la formación de los cálculos del oxalato cálcico dihidrato y trihidrato.[21]

Propiedades fitoterapéuticas del agua con limón

El otro agente fitoterapéutico utilizado en la receta es el agua con limón. La limonina, compuesto bioactivo de los cítricos, tiene propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, analgésicas y hepatoprotectoras frente a agentes nocivos externos.[22,23] Sus propiedades antioxidante y antiinflamatoria disminuyen el daño celular, protegen a las biomoléculas de la oxidación e inhiben los procesos apoptósicos generados por especies reactivas del oxígeno (EROs). Éstas intervienen en los procesos inflamatorios, en los que uno de los primeros estadios es la permeabilidad vascular incrementada seguida de la extravasación de los fluidos que conllevan a la formación del edema.[24]

Asimismo, se han descrito propiedades antihipertensivas del limón por sus altas concentraciones de vitamina C, pero la evidencia aún es insuficiente para recomendarlo como terapia no farmacológica.[25] Tiene, además, efecto en la reducción sérica del ácido úrico en pacientes hiperuricémicos y reduce la saturación urinaria por oxalato y fosfato cálcicos, reduciendo la ocurrencia de cálculos urinarios.[26]

DISCUSIÓN

El corazón, el hígado y los riñones juegan un papel indispensable en la regulación y eliminación del líquido extracelular. El daño de estos órganos por afecciones subyacentes, como insuficiencia cardiaca, cirrosis, síndrome nefrótico o insuficiencia renal se relacionan directamente con la acumulación de líquido extracelular que genera edemas y ascitis englobados en la hidropesía.[27] En la actualidad, afecciones como la insuficiencia cardiaca con síntomas congestivos periféricos se controlan mediante la eliminación del exceso de agua corporal total dada principalmente por medicamentos diuréticos formulados.[28,29] Bajo este mismo pensamiento, la receta médica neogranadina describía las propiedades diuréticas del tartrato de potasio y del agua con limón para el manejo de la hidropesía. Además del manejo actual recomendado con diuréticos, los vasodilatadores permiten establecer un control hemodinámico disminuyendo síntomas congestivos, como el edema pulmonar agudo, en combinación o no con diuréticos.[29,30,31]Sin embargo, la bibliografía médica actual no apoya las propiedades diuréticas de esta fórmula herbaria. Si bien el bitartrato de potasio desempeña un papel laxante, favoreciendo deposiciones líquidas, no se han descrito mecanismos directos mediante los cuales contribuya a la disminución de edemas, ascitis o congestión pulmonar que sobrevienen en la hidropesía.[14,15,16] En vez de esto, sí se han reportado consecuencias mortales por la hipercalemia derivada del exceso de tartrato.[19,20] Por otra parte, las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes intervienen en la disminución de radicales libres generados por la inflamación y que favorecen la extravasación de líquido. Y, si bien el limón tiene tales propiedades, no se han descrito mecanismos directos que asocien específicamente al limón con disminución de edemas, ascitis o congestión pulmonar que ocurren en la hidropesía.[22,23,24]

Pese a lo anterior, el tartrato tiene otros beneficios fitoterapéuticos importantes fuera de la hidropesía, como el manejo del estreñimiento crónico, la cistitis y como coadyuvante para el cese del consumo de cigarrillo.[14,15,16] Asimismo, del limón se han descrito otros

beneficios anticancerígenos, analgésicos, hepatoprotectores, antihipertensivos e hipouricemiantes.[22,23,25,26] Ambos han demostrado efecto benéfico en la prevención de urolitiasis de oxalato cálcico, aunque el tartrato también puede inducir la formación de los cálculos dihidrato y trihidrato.[21,26]

La receta médica neogranadina revisada en este artículo para el manejo de la hidropesía se compone de tartrato y limón. En la actualidad se desconocen las bases científicas que justifiquen sus propiedades diuréticas o benévolas para el manejo de los edemas. El consumo exagerado del tartrato puede producir hipercalemia potencialmente mortal. Además, una vaga información en la posología, reacciones adversas y comorbilidades presentes en los pacientes a tratar con la receta representan cierto peligro en su consumo. Por último, la receta no diferencia una enfermedad específica a tratar que se podría manifestar con edema, ascitis o ambos.

CONCLUSIONES

La hidropesía ha sido estudiada por el hombre desde tiempo atrás, en busca de entender su fisiopatología y origen. Con el advenimiento de la medicina moderna, los diuréticos se convirtieron en piedra angular del tratamiento de síntomas congestivos, dependiendo de la enfermedad subyacente, asociados o no con otros medicamentos. Durante el periodo neogranadino se desconocía su causa y fisiopatología. El tartrato de potasio y otras sustancias medicinales se usaron para curar la hidropesía. Esta tradición carece de sustento científico para el manejo de esta condición y enfermedad subyacente. En la actualidad, pese a que es escasa, existe evidencia de hipercalemia altamente mortal asociada con la ingesta inadecuada de tartrato. Fuera de la hidropesía, se han descrito múltiples efectos fitoterapéuticos tanto del limón como del tartrato.

Agradecimientos

Los autores expresan agradecimiento a Marcela Revollo Rueda, directora del Archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, Colombia.

REFERENCIAS

1. Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. Acad Nac Medicina (Colombia). Ed. Kimpres, 2003; IV: 125-8, 2003.
2. Herrera F. Visión retrospectiva de la farmacología de los digitálicos. Rev Med Caracas 2000; 108: 157-68.
3. Pico RP. Las boticas en el Nuevo Reino de Granada a finales del período colonial: El lento camino hacia la modernidad. Medicina (Bogotá) 2015; 37 (3): 223-41.
4. Rivera Sandoval, Javier, De todo como en botica, pp. 13-15.
5. Aronson J. When I use a word – dropsy, BMJ 2003; 326: 491.
6. Talamonti G, D'Aliberti G, Cenzato M, Aulus Cornelius Celsus and the head injuries. World Neurosurg 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.119.
7. Jarcho S. Ascites as described by Aulus Cornelius Celsus (ca. A. D. 30). Am J Cardiol 1958; 2: 507-508. doi: 10.1016/0002-9149(58)90339-4.
8. Riva MA, Cesana F, Achilli F, Scordo F, Cesana G. The "thirsty dropsy": Early descriptions in medical and non-medical authors of thirst as symptom of chronic heart failure. Int J Cardiol 2017. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.104.
9. Andreae L, Fine LG. Unravelling dropsy: From Marcello Malpighi's discovery of the capillaries (1661) to Stephen Hales' production of oedema in an experimental model (1733). Am J Nephrol 1997; 17 (3-4): 359-68. doi: 10.1159/000169123.
10. Muratori LA. Antichità italiane. Dissertazioni. Disserta-zione XXXIII. Catalogo di molte voci Italiane, delle quali si cerca l'origine. Lettere S – Z. SECCHIA. En: http://www. classicitaliani.it/muratori/dissert33catalogo5.htm; consultado el 23 de julio de 200.
11. Timio M, Capodicasa E. Ippolito Albertini and Michael Albertus: Disparate old and innovative theories on dropsy and edema. Am J Nephrol 2002; 22 (2-3): 220-4. doi: 10.1159/000063765.
12. Landis EM. Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin. Heart 1930; 209. Capillary Pressure and Capillary Permeability. Physiol Reo 1934; 404.
13. Eberle J. A treatise of the materia medica and therapeutics. 6th ed. Grigg, Elliot & Co., Philadelphia, 1847.
14. Lazzaroni M, Casini V, Bianchi-Porro G. Role or carbon dioxide-releasing suppositories in the treatment of chronic functional constipation: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig 2005; 25: 499-505. doi: 10.2165/00044011-200525080-00002.

15. GrannyMed.com. Cream of tartar for bladder infection (cystitis). Available at http://www.grannymed.com/remedies/conditions/ bladder-infection/cream-of-tartar-for-bladder-infection-cystitis. Accessed 5 July 2012.
16. Hull JS. No-smokin' the cream of tartar. 2011. Available at http://www.janethull.com/newsletter/0807/nosmokin_the_ cream_of_tartar.php. Accessed 5 July 2012.
17. Tyson WT. On poisoning with cream of tartar. Lond Med Gaz 1837; 517 (21): 177-178.
18. Rusyniak DE, Durant PJ, Mowry JB, Johnson JA, Sanftleben JA, Smith JM. Life-threatening hyperkalemia from cream of tartar ingestion. J Med Toxicol 2012; 9 (1): 79-81. doi:10.1007/s13181-012-0255-x.
19. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant 2019; 34 (Suppl 3): iii2-iii11. doi:10.1093/ndt/gfz206.
20. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? J Am Soc Nephrol 2017; 28 (11): 3155-3165. doi:10.1681/ASN.2016121344.
21. Ouyang JM, Deng SP, Zhou N, Tieke B. Effect of tartrates with various counterions on the precipitation of calcium oxalate in vesicle solutions. Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp 2005; 256 (1 SPEC. ISS.): 21-7.
22. Wang Shao-Chi, Yang Yun, Liu Jing, Jiang Ai-Dou, Chu Zhao-Xing, Chen Si-Ying, Gong Guo-Qing, He Guang-Wei, Xu Yun-Gen, Zhu Qi-Hua. Discovery of novel limonin derivatives as potent anti-inflammatory and analgesic agents. Chin J Nat Med 2018; 16 (3): 231-240.
23. Runyu Yang, Changqin Song, Jiaxi Chen, Lvqi Zhou, Xiubo Jiang, Xiaomei Cao, Yang Sun, Qi Zhang. Limonin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating Nrf2 antioxidative pathway and inhibiting NF-κB inflammatory response via upregulating Sirt1. Phytomedicine 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153211.
24. Zaa C, Valdivia M, Marcelo Á. Efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de Petiveria alliacea. Rev Peru Biol 2012; 19 (3): 329-34.
25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; 1334-57.
26. Wang H, Cheng L, Lin D, Ma Z, Deng X. Lemon fruits lower the blood uric acid levels in humans and mice. Sci Hortic (Amsterdam). 2017; 220: 4-10. http://dx.doi.org/10.1016/j.scienta.2017.03.023.
27. O'Brien JG, Chennubhotla SA, Chennubhotla RV. Treatment of edema. Am Fam Physician 2005; 71 (11): 2111-2117.
28. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019. doi: 10.1002/ejhf.1369.
29. Clark AL, Cleland JG. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. Nat Rev Cardiol 2013; 10 (3): 156-170. doi:10.1038/nrcardio.2012.191.
30. Fuchs C, Ertmer C, Rehberg S. Effects of vasodilators on haemodynamic coherence. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2016; 30 (4): 479-489. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.003.
31. Travessa AM, Menezes Falcão L. Vasodilators in acute heart failure - evidence based on new studies. Eur J Intern Med 2018; 51: 1-10. doi:10.1016/j.ejim.2018.02.020.

Artículo de opinión
Med Int Méx 2022; 38 (3): 676-685.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6762

Aprendizaje basado en problemas y tecnologías de la información y comunicación

Problem-based learning and technologies of information and communication.

Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra,[1] Rodolfo Palencia-Díaz,[1,2] Rodolfo Cano-Jiménez[3]

Resumen

Involucrar a los alumnos en su proceso enseñanza-aprendizaje es un paso importante para el aprendizaje consciente en línea. El curso y el tema deben situarse en el contexto adecuado y debe informarse al alumno por qué es importante; esto es especialmente cierto cuando el aprendizaje en línea reemplaza una experiencia clínica. Debe quedar claro que el aprendizaje es real y relevante para la práctica futura de los alumnos, no simplemente hacer que funcione. Los desencadenantes de la participación captan la atención de los alumnos y despiertan la curiosidad, llevando a los alumnos al ahora del aprendizaje. Los desencadenantes se han utilizado durante mucho tiempo para la educación médica en persona en forma de casos. La medicina se aprende a través de un tipo específico de historia: presentaciones de casos. Tales historias son formas de razonamiento analógico que ayudan al alumno a buscar similitudes estructurales entre cosas dispares, un proceso que es fundamental para el aprendizaje. Como sustitutos únicos de la experiencia, las presentaciones de casos pueden servir como un "gancho" para participar en la transferencia de conocimientos y son fundamentales para desarrollar y reorganizar piezas de información en guiones coherentes de enfermedades para la práctica futura. La educación en razonamiento clínico basado en casos está bien respaldada en la bibliografía de educación médica. Los educadores ahora deben adoptar el aprendizaje basado en casos en entornos en línea. La educación del razonamiento clínico depende en gran medida del aprendizaje basado en casos y de la organización (y reorganización continua) de vastas redes de conocimiento en síndromes clínicos. La relevancia clínica en la educación médica se asocia con una mejor retención del conocimiento y el desempeño clínico por parte del alumno.

PALABRAS CLAVE: Aprendizaje en línea; educación médica.

Abstract

Engaging learners is an important first step for mindful learning online. This, of course, is different from "satisfying" learners—as with all pedagogy, desirable difficulty is superior to pedantry. The course and topic need to be put into the proper context and the learner informed why it is important; this is especially true when online learning replaces a clinical experience. It must be clear that the learning is real and relevant to learners' future practice, not simply make work. Engagement triggers get the attention of learners and compel curiosity, bringing learners to the now of learning. Triggers have been long-used for in-person medical education in the form of cases. Medicine is learned through a specific type of story: case presentations. Such stories are forms of analogical reasoning that help the learner look for structural similarities between disparate things, a process that is fundamental to learning. As unique proxies for experience, case presentations can serve as a "hook" for engaging in knowledge transfer and are fundamental for developing and reorganizing pieces of information into coherent illness scripts for future practice.

KEYWORDS: Online learning; medical education.

[1] Internista, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México. Miembro del American College of Physicians (ACP).
[2] Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Unidad de Alta Especialidad, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Jalisco, México.
[3] Director General de Políticas de Investigación en Salud, Secretaría de Salud, México. Miembro del American College of Physicians.

Recibido: 27 de julio 2021

Aceptado: 22 de agosto 2021

Correspondencia
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
rokoyuse@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Palencia-Vizcarra RJ, Palencia-Díaz R, Cano-Jiménez R. Aprendizaje basado en problemas y tecnologías de la información y comunicación. Med Int Méx 2022; 38 (3): 676-685.

"La mayor dificultad en la vida y la medicina es convertir el conocimiento en sabiduría práctica"

William Osler, MD

¿QUÉ ES EL APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS?

El aprendizaje basado en problemas (ABP) tiene sus primeras aplicaciones y desarrollo en la escuela de medicina en la Universidad de Case Western Reserve en Estados Unidos y en la Universidad de McMaster en Canadá en el decenio de 1960. Esta metodología se desarrolló con el objetivo de mejorar la calidad de la educación médica cambiando la orientación de un currículum que se basaba en una colección de temas y exposiciones del maestro, a uno más integrado y organizado en problemas de la vida real y donde confluyen las diferentes áreas del conocimiento que se ponen en juego para dar solución al problema. El ABP en la actualidad se utiliza en la educación superior en muy diversas áreas del conocimiento.

El aprendizaje basado en problemas (ABP) se propuso en 1969, en la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster en Canadá, como una estrategia novedosa que se contraponía al modelo flexneriano predominante hasta ese momento, para la enseñanza de la medicina y que buscaba remplazar a los métodos centrados en el análisis de textos para el aprendizaje por un método que se centrara en la construcción del conocimiento. En el contexto de la educación médica, el ABP tiene como fundamento que los estudiantes resuelvan problemas clínicos similares a los que enfrentarán durante la práctica profesional, con el fin de desarrollar habilidades relacionadas con el diagnóstico, la elección del tratamiento y el análisis de la correlación básico-clínica.[1]

Aprendizaje basado en problemas integrándolos con el *m-learning,* potenciando así sus ventajas al trascender la barrera de la distancia. El proceso del aprendizaje convencional se invierte al trabajar con el ABP: primero se presenta el problema (casos clínicos), se identifican las necesidades de aprendizaje, se busca la información necesaria y finalmente se regresa al problema para resolverlo.

El papel del profesor se modifica: se presenta como un guía, un tutor, un facilitador del aprendizaje que acude a los alumnos cuando le necesitan y que les ofrece información cuando la necesitan. Su papel principal es ofrecer a los alumnos diversas oportunidades de aprendizaje. Busca mejorar su iniciativa y motivarlos. Los alumnos son vistos como sujetos que pueden aprender por cuenta propia. Ayuda a sus alumnos a que piensen críticamente orientando sus reflexiones y formulando cuestiones importantes.[2]

Hoy día, los estudiantes deben prepararse para incorporarse a un entorno laboral, social, económico y cultural diferente, donde deberán cruzar las fronteras de las disciplinas y demandar enfoques innovadores.

El elemento crítico en la enseñanza no es simplemente la información, sino que el aprendizaje significativo ocurre solo a través de interacciones alumno-maestro. La enseñanza de la medicina clínica requiere más que un acceso instantáneo a la información (**Figura 1**). Los estudiantes de medicina se han vuelto adictos a la información instantánea y se han vuelto dependientes de la información instantánea para resolver problemas clínicos. Los estudiantes de medicina de hoy en día han pasado por alto un principio esencial de la resolución de problemas clínicos, a saber, que la información no es conocimiento y el conocimiento no es sabiduría clínica. La sabiduría clínica proviene solo de una reflexión profunda

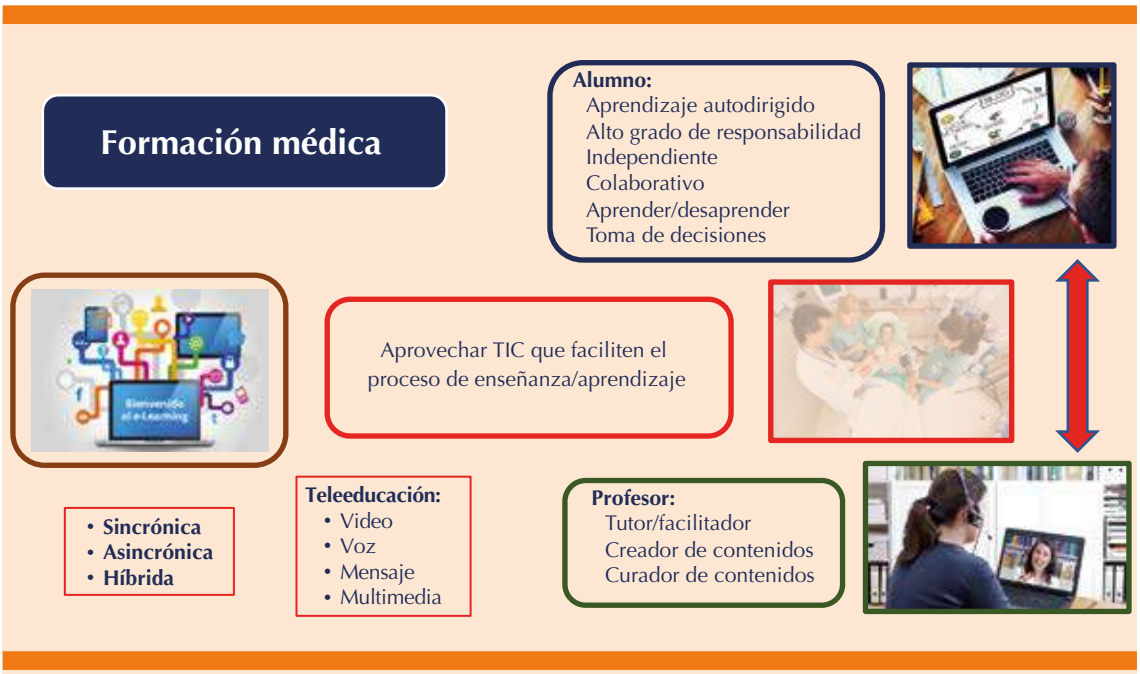

Figura 1. Dinámica de la enseñanza clínica y las tecnologías de la información y comunicación (TICs).

derivada de años de experiencia perspicaz.[3] La medicina siempre ha sido un arte, y adquirir la excelencia clínica siempre ha sido difícil y ha llevado mucho tiempo. El razonamiento del diagnóstico clínico se aprende mejor de un maestro clínico. Unos pocos afortunados buscarán mentores docentes-clínicos que los guíen. Aunque la sabiduría clínica se adquiere solo después de años de experiencia clínica profunda basada en estudios, los expertos en diagnóstico están en la mejor posición para enseñar el razonamiento del diagnóstico clínico a los aprendices.

La sociedad del conocimiento demanda una transformación de los sistemas educativos para incorporar modelos constructivistas. En ese sentido, el estudiante, siendo el centro del sistema, potencia su habilidad para aprender en un ambiente interconectado y cooperativo.[4,5]

El uso de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) es fundamental, siempre y cuando implique una eficiente alfabetización digital que garantice un uso adecuado. La alfabetización digital consiste en un conjunto de habilidades sociocognitivas mediante las cuales se puede seleccionar, procesar, analizar, informar y utilizar la transformación de la información a conocimiento. Requiere reconocer las necesidades propias de información, habilidades y actitudes para satisfacerlas a través del autoaprendizaje permanente.[6]

Competencia digital se define como "el uso seguro y crítico de la tecnología de la sociedad de la información (TSI) para el trabajo, el ocio y comunicación, respaldada por habilidades básicas en tecnología de la información para recuperar, evaluar, almacenar, producir, presentar e intercambiar información, comunicar y participar en colaboraciones, redes a través de Internet" (Comisión Europea, 2016). La OMS (2016) considera la competencia en digitalización parte del capital humano que requiere educación permanente

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6762

para mantener las habilidades existentes en línea con el desarrollo tecnológico y los nuevos conocimientos.[7,8,9]

Un concepto asociado, la *salud digital*, se define como la aplicación de las competencias teóricas, tecnológicas y metodológicas para resolver problemas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la salud mediante la integración de la tecnología digital en la atención médica (Aakhus y col., 2018; Zhang y col., 2018). Se considera un concepto holístico, combinación de conocimiento, desempeño, habilidades, valores y actitudes (Cowan y col., 2005) necesarios para el desempeño eficaz de tareas o actividades específicas.[10,11]

El *m-learning* es la educación que involucra el uso de dispositivos móviles para permitir el aprendizaje en cualquier momento y lugar. Es un ejemplo de cómo la construcción de competencias va ligada al uso de las tecnologías de la información y comunicación.

El aprendizaje basado en problemas que incluye una intervención por parte del estudiante para resolver los problemas que lo dirijan, simultáneamente, al aprendizaje y al estudio. Estrategia de aprendizaje muy útil para la formación de los médicos residentes: se parte de médicos especialistas en formación y con amplios conocimientos generales que deben identificar lo que saben y seleccionar lo que han de aprender para mejorar su competencia, tanto para el momento actual como para el futuro.[12] **Figura 2**

La educación digital está cambiando la forma en que se imparte la educación de las profesiones sanitarias, incluido el ABP. La educación digital puede comprender una variedad de intervenciones basadas en herramientas de aprendizaje, teorías, contenido, objetivos, métodos de enseñanza y entorno de impartición. En términos del tipo de tecnologías de aprendizaje, la educación digital incluye, pero no está restringida a, en línea y fuera de línea, aprendizaje basado en computadora, realidad virtual, simulación de pacientes, aprendizaje móvil, gamificación y psicomotricidad. Estudios sobre el uso de tecnologías digitales en la educación de las profesiones de la salud, en general, han informado ventajas sobre el aprendizaje tradicional en términos de mejoría de habilidades de razonamiento diagnóstico, competencia interpersonal y profesional, retención de conocimientos a largo plazo, habilidades en resolución de problemas, habilidades autodirigidas de aprendizaje permanente, habilidades de pensamiento de orden superior, autopercepción y confianza.[13] **Figura 3**

- Explicar con mayor facilidad conceptos clave.
- Aumentar la motivación de los alumnos al alinear las estrategias de aprendizaje con sus propios estilos de aprendizaje.
- Evitar el hacinamiento de estudiantes en los hospitales.
- Potenciar los beneficios del ABP con la generación de competencias digitales.
- Promover el uso de tecnologías de la información y comunicación en actividades educativas.

Lograr que el alumno sea capaz de abordar un caso clínico de forma innovadora, al presentarlo en tiempo real y aprovechando el ABP a través del *m-learning,* proporcionando un diagnóstico, tratamiento y pronóstico adecuados.

Los pilares básicos del aprendizaje basado en problemas

1. El conocimiento se construye sobre la base de problemas reales.

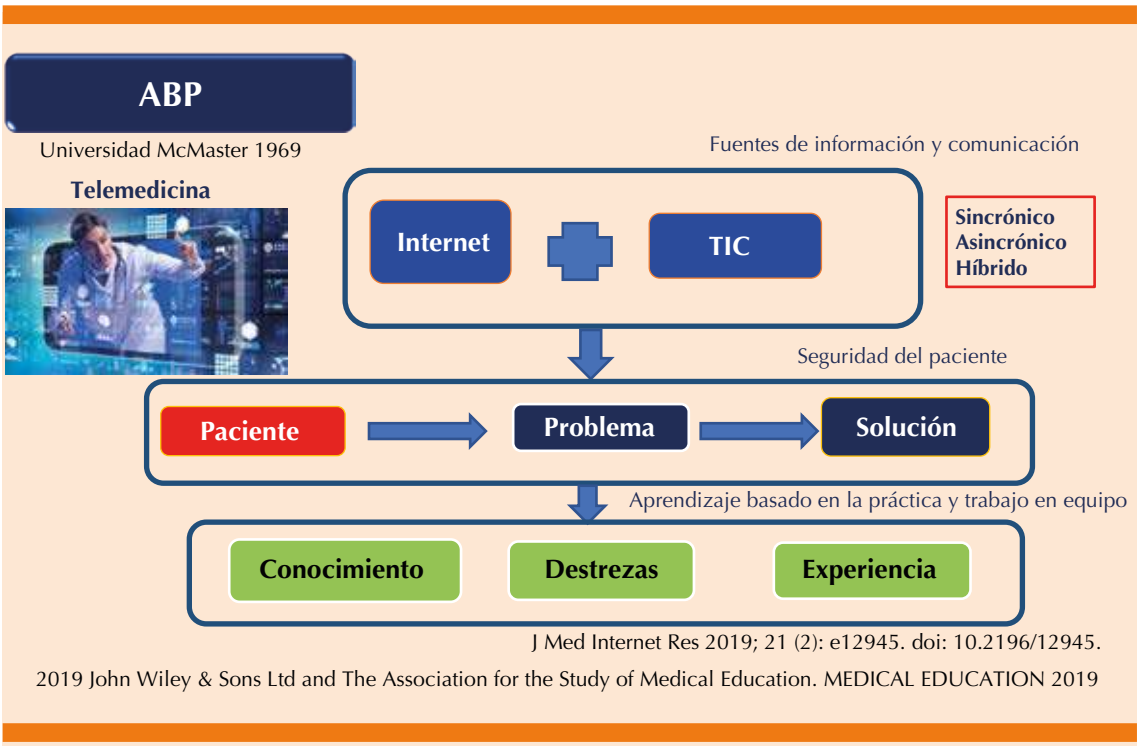

Figura 2. Esquema del *m-learning* en la enseñanza.
Tomada de la referencia 8.

2. El alumno adquiere el papel de protagonista y se hace responsable de su propio proceso de aprendizaje.
3. El docente deja de ser un mero transmisor de conocimientos y pasa a ser un facilitador del proceso de aprendizaje.

Los entornos de aprendizaje digital han recibido una atención cada vez mayor desde la aparición del aprendizaje basado en la tecnología en el proceso educativo. Casi todos los programas educativos incorporan tecnología de la información y la comunicación hasta cierto punto. Por tanto, los entornos de *e-learning* crean varias oportunidades para que los estudiantes interactúen con otros estudiantes, profesores y materiales en línea. Los principios de enseñanza son necesarios para controlar los entornos de aprendizaje digital y son esenciales para la traducción del marco teórico en técnicas de enseñanza prácticas.[14]

La enseñanza es una tarea abrumadora. Para desarrollar la competencia cognitiva de los estudiantes se generan varios principios en entornos de *e-learning*. Estos principios incluyen los siguientes:

- Planificar el proceso educativo antes del inicio del curso.
- Fomentar el contacto entre los estudiantes y los materiales de aprendizaje electrónico.
- Animar a los estudiantes a ser proactivos.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6762

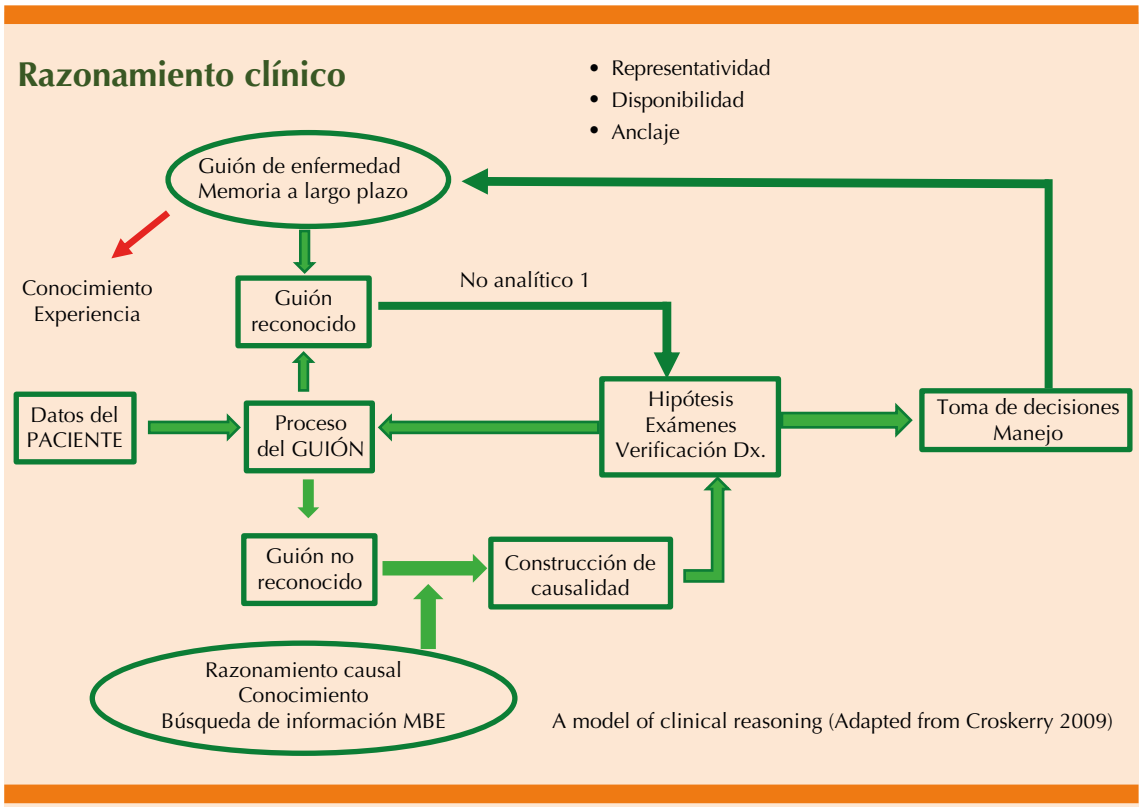

Figura 3. Razonamiento clínico y tecnologías de la información y comunicación (TICs).

- Proporcionar retroalimentación y evaluación rápidas en tareas desafiantes de aprendizaje digital.
- Establecer tiempo para completar las tareas de aprendizaje digital.
- Apoyar la comunicación constante con los estudiantes para controlar el proceso de aprendizaje.
- Respetar los diversos estilos y ritmo de aprendizaje.
- Confianza en los logros de los estudiantes en entornos de aprendizaje digital.
- Organizarse para reunirse después de completar las asignaciones de aprendizaje digital para discutir y explicar las tareas desafiantes.
- Evaluar los procesos de aprendizaje y los resultados de los estudiantes.

Análisis y resolución de un caso clínico (Figura 4)

1. El profesor o tutor selecciona un caso clínico que esté completamente estudiado (sin que conozca el caso el aprendiz).
2. Se le proporciona al aprendiz los datos clínicos y de exploración más relevantes del caso a estudiar.
3. El aprendiz deberá utilizar su pensamiento crítico, el razonamiento clínico y establecer sus diagnósticos diferenciales por orden de importancia (reporta bibliografía utilizada para este momento del caso y el proceso mental utilizado para establecer estos diagnósticos).

Figura 4. Análisis de un caso clínico con tecnologías de la información y comunicación.

4. El aprendiz deberá indicar estudios de laboratorio e imagen de acuerdo con sus diagnósticos diferenciales y describir qué hallazgos esperaría encontrar en esos estudios solicitados (bibliografía en la cual se apoyó para este momento del caso).

5. El profesor o tutor le proporciona resultados de estudios de laboratorio e imagen más importantes con los que se estableció el diagnóstico más probable o definitivo del caso clínico.

6. Con la información anterior el aprendiz establece su diagnóstico más probable y definitivo.

7. Como siguiente paso deberá establecer su pronóstico y plan de manejo (reportar bibliografía en la que se apoyó).

Aprendizaje basado en problemas:

1. Presentación del caso clínico.

2. Identificación de las necesidades de aprendizaje.

3. Definir los enunciados problema.

4. Reunir y compartir información. Utilizar revistas electrónicas en internet con información sobre el tema. Se debe tener al menos tres artículos

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6762

científicos y tres citas de libros de texto actualizados.

5. Generar posibles soluciones. Ellas deben tener una justificación basada en argumentos sólidos y deben presentarse de forma ordenada.
6. Escoger la mejor solución y elaborar un reporte final.
7. Evaluación.

En el reporte final:

- Integrar una o varias impresiones diagnósticas.
- Justificar estudios de laboratorio o gabinete para descartar o apoyar diagnósticos.
- Proponer un plan de tratamiento lógico basado en cada diagnóstico.
- Definir un pronóstico.

En el aprendizaje basado en problemas (ABP) los estudiantes aprenden discutiendo problemas profesionalmente relevantes que mejoran la aplicación e integración del conocimiento, lo que se supone que alienta a los estudiantes hacia un enfoque de aprendizaje profundo en el que los estudiantes están intrínsecamente interesados y tratan de comprender lo que se está aprendiendo. Los mecanismos a través de los cuales se supone que el ABP mejora el aprendizaje profundo son el aprendizaje activo y autodirigido. El ABP se considera una forma activa de aprendizaje, ya que los estudiantes necesitan analizar, comparar, contrastar y explicar la información. Están implicados activamente en su proceso de aprendizaje porque ellos mismos necesitan desarrollar y explicar hipótesis para el problema en cuestión y buscan evidencia para estas explicaciones e hipótesis, utilizando diversas publicaciones y otros recursos de aprendizaje.[15]

El aprendizaje colaborativo basado en casos es un enfoque novedoso para grupos pequeños que toma prestado de los principios del aprendizaje en equipo e incorpora elementos de aprendizaje basado en problemas (ABP) y aprendizaje basado en casos. El aprendizaje colaborativo basado en casos incluye un proceso de aseguramiento de la preparación previa a la clase y actividades en clase basadas en casos en las que los estudiantes responden individualmente a preguntas enfocadas y abiertas, discuten sus respuestas en grupos y luego llegan a un consenso en grupos más grandes de estudiantes.

Promover la formación de médicos capaces de aprender y mantener su competencia durante toda su vida profesional, no solo en lo referido a la adquisición-integración de conocimientos científicos suficientes, sino también en cuanto al desarrollo de las habilidades necesarias para su adecuada aplicación práctica considerando a cada paciente de modo integral como realidad biopsicosocial, en un contexto sanitario definido, sin olvidar los aspectos bioéticos implícitos al quehacer del médico (respeto hacia el paciente y compromiso social).[16] **Figura 5**

CONCLUSIONES

Con lo anterior esperamos que al alumno se le facilite el aprendizaje de la clínica, el pensamiento crítico, el razonamiento clínico, reconocer y enfrentar la incertidumbre, uso adecuado de las tecnologías de la información y comunicación, establecer diagnósticos diferenciales, uso adecuado de los recursos y saber establecer diagnósticos más probables o definitivos, pronósticos y plan de manejo. Si se cometen errores hay que aprovecharlos para que el alumno aprenda de ellos y se logre un aprendizaje profundo.

El aprendizaje basado en problemas ha demostrado su utilidad como una estrategia pedagógica que permite generar profesionales motivados

Figura 5. Tratamiento ético y global de un paciente.

y capaces de adquirir, mantener y mejorar su competencia a lo largo de su vida profesional, tanto en el área de los conocimientos como en el de las habilidades y actitudes.

El estilo de aprendizaje basado en problemas es una educación centrada en el estudiante en la que los estudiantes aprenden sobre un tema a través de la experiencia de resolver problemas abiertos impartidos por un maestro. El aprendizaje basado en problemas es un método de enseñanza en el que se dan a los alumnos problemas complejos del mundo real para que los analicen como una tarea durante su periodo de estudio. Promueve el aprendizaje de conceptos y principios en oposición a la presentación directa de hechos y conceptos.

Además del contenido del programa educativo, el aprendizaje basado en problemas puede promover el desarrollo de habilidades de pensamiento crítico, habilidades de resolución de problemas, habilidades de comunicación y competencias cognitivas analíticas en la educación de adultos. También puede proporcionar oportunidades para trabajar de forma independiente o en grupos. Según la tarea del aprendizaje basado en problemas los estudiantes encuentran una solución de aprendizaje basada en problemas y evalúan los materiales de investigación, lo que podría conducir a un aprendizaje de por vida, los estudiantes tienen una excelente oportunidad de utilizar la teoría en la vida real y son motivados para investigar casos relacionados con los conocimientos adquiridos.

REFERENCIAS

1. Laguna MKD, Matuz MD, Pardo VJP, Fortoul GTI. El aprendizaje basado en problemas como una estrategia didáctica

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.6762

para la educación médica. Rev Fac Med Mex 2020; 63 (1): 42-47.

2. Chávez-Saavedra G, González-Sandoval BV, Hidalgo-Valadez C. Aprendizaje basado en problemas (ABP) a través del m-learning para el abordaje de casos clínicos. Una propuesta innovadora en educación médica. Innovación educativa 2016; 16 (72): 95-112.
3. González-López E, García-Lázaro I, Blanco-Alfonso A, Otero-Puime A. Aprendizaje basado en la resolución de problemas: una experiencia práctica. Educación médica 2010; 13 (1): 15-24.
4. Haras C, Calhoun A, Olson AP, Rosenberg M. Mindful Medical Education Online. Med Sci Educ 2021; 31 (2) 863-872. doi.org/10.1007/s40670-021-01253-7.
5. Krupat E, Richards JB, Sullivan AM, Fleenor Jr TJ, Schwartzstein, RM. Assessing the effectiveness of case-based collaborative learning vía randomized controlled trial. Acad Med 2016; 91 (5): 723-729. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001004.
6. Dolmans DHJM, Loyens SMM, Marcq H, Gijbels D. Deep and surface learning in problem-based learning: a review of the literature. Adv Health Sci Educ Theory Pract 2016; 21 (5): 1087-1112. DOI 10.1007/s10459-015-9645-6.
7. Cunha, Burke A. Difficulties in teaching diagnostic reasoning in the digital age: The critical role of the teacher-clinician mentor. Am J Med 2017; 130 (12): e517-e519. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.07.010.
8. Tudor CL, Kyaw BM, Dunleavy G, Smart NA, Semwal M, Rotgans JI, Low-Beer N, Campbell J. Digital problem-based learning in health professions: systematic review and meta-analysis by the digital health education collaboration. J Med Internet Res 2019; 21 (2): e12945. doi: 10.2196/12945.
9. Bodagh N, Bloomfield J, Birch P, Ricketts W. Problem-based learning: a review. Br J Hosp Med 2017; 78 (11): C167-C170. doi:10.12968/hmed.2017.78.11.c167.
10. Qin Y, Wang Y, Floden RE. The effect of problem-based learning on improvement of the medical educational environment: a systematic review and meta-analysis. Med Princ Pract 2016; 25 (6): 525-532. DOI: 10.1159/000449036.
11. Kassymova G, Akhmetova A, Baibekova M, Kalniyazova A, Mazhinov B, Mussina S. E-Learning environments and problem-based learning. Int J Adv Sci Tech 2020; 29 (7): 346-356.
12. Seibert SA. Problem-based learning: A strategy to foster generation Z's critical thinking and perseverance. Teach Learn Nurs 2021; 16 (1): 85-88. https://doi.org/10.1016/j.teln.2020.09.002.
13. Sistermans IJ. Integrating competency-based education with a case-based or problem-based learning approach in online health sciences. Asia Pacific Educ Rev 2020; 21 (4): 683-696. doi.org/10.1007/s12564-020-09658-6.
14. Thorndahl KL, Stentoft D Thinking Critically about critical thinking and problem-based learning in higher education: A scoping review. Int J Problem-Based Lear 2020; 14 (1): 1. doi.org/10.14434/ijpbl.v14i1.28773.
15. Konttila J, Siira H, Kyngäs H, Lahtinen M, Elo S, Kääriäinen M, et al. Healthcare professionals' competence in digitalisation: A systematic review. J Clin Nurs 2019; 28 (5-6): 745-761. doi: 10.1111/jocn.14710.
16. Chandandeep B, Tesch ME, Blair G, Ostrow O, Premji L. Engaging medical trainees in resource stewardship through resident-led teaching sessions: a choosing wisely educational initiative. Can Med Educ J 2021; 12 (1): e98-e100. doi.org/10.36834/cmej.70563.

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 (3): 686-690.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5094

Miopatía inflamatoria asociada con infección por virus de hepatitis C

Inflammatory myopathy associated with hepatitis C virus infection.

Ulises Mercado, Dulce Renée Soto

Resumen

ANTECEDENTES: El virus de hepatitis C (VHC) se ha asociado con miopatías inflamatorias y marcadores serológicos de autoinmunidad.

CASOS CLÍNICOS: Se describen los casos de tres pacientes con miopatía inflamatoria positivos a VHC por ELISA. Una mujer y dos hombres con edad media de 55 años (intervalo: 35-68) fueron referidos a nuestro hospital por debilidad muscular, mialgia y lesiones cutáneas en uno de los casos. La mujer tenía antecedentes de transfusión de sangre antes de 1990 y los hombres consumo de drogas ilegales. Las enzimas musculares en suero, que incluyen creatina cinasa, aldolasa, AST y ALT, se encontraron marcadamente elevadas. La inflamación del músculo se demostró por biopsia. Dos pacientes terminaron con daño renal y se sometieron a diálisis peritoneal. Los pacientes recibieron prednisona sin antivirales por su corta estancia y disminuyeron las enzimas y los síntomas. Dos de ellos fallecieron.

CONCLUSIONES: El VHC podría ser un agente etiológico responsable de miopatía inflamatoria, aunque la relación causa y efecto todavía tiene que demostrarse.

PALABRAS CLAVE: Virus de hepatitis C; VHC; miopatía inflamatoria.

Abstract

BACKGROUND: Hepatitis C virus (HCV) has been related to inflammatory myopathies and serum markers of autoimmunity.

CLINICAL CASES: The cases of three patients with positive to HCV by ELISA are described. One woman and two men with mean age of 55 years (limits: 35-68). They were referred to our hospital because of muscle weakness, myalgia and skin lesions in one case. The woman had a history of blood transfusion before 1990 and the men used illegal drugs. Serum muscle enzymes, including creatine kinase, aldolase, LDH, AST, and ALT, were markedly elevated. Inflammation in the muscle tissue was demonstrated by biopsy specimens of these patients. Two ended up with kidney damage and underwent peritoneal dialysis. Patients received prednisone without antivirals for their short stay and elevated muscle enzymes were decreased. Two of them died.

CONCLUSIONS: HCV might be one of the possible etiological factors responsible for inflammatory myopathy, although relation cause and effect have yet to be demonstrated.

KEYWORDS: Hepatitis C virus; HCV; Inflammatory myopathy.

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

Recibido: 15 de diciembre 2020

Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia
Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U, Soto DR. Miopatía inflamatoria asociada con infección por virus de hepatitis C. Med Int Méx 2022; 38 (3): 686-690.

ANTECEDENTES

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de trastornos autoinmunitarios sistémicos, que incluyen polimiositis, dermatomiositis, miositis asociadas con el síndrome antisintetasa, miopatía necrosante autoinmunitaria y miositis de cuerpos de inclusión. Cada una de estas afecciones comparten debilidad muscular, elevación de enzimas y características histopatológicas únicas, pueden ocurrir aisladas o en asociación con cáncer o enfermedades del tejido conectivo y lesiones cutáneas en la dermatomiositis. La causa de estos padecimientos se desconoce. Se han propuesto varias clasificaciones de las miopatías inflamatorias, desde Bohan y Peter en 1975, las clasificaciones serológicas (autoanticuerpos específicos de miositis y autoanticuerpos asociados con miositis) hasta la descrita por Mastaglia en 2008 en la que se separan con claridad las formas infecciosas de las autoinmunitarias generalizadas y focales.[1,2] El virus de hepatitis C (VHC) se ha asociado con miopatías inflamatorias y marcadores serológicos de autoinmunidad. La asociación extrahepática mejor establecida es el síndrome crioglobulinemia mixta.[3,4,5] Comunicamos tres casos con miopatía inflamatoria con serología positiva a VHC, marcada elevación de enzimas musculares, evidencia de miositis por biopsia y eritema facial en uno de los casos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 35 años que fue trasladado de otro hospital por debilidad muscular proximal, elevación de enzimas y eritema facial recientes. Tenía antecedentes de abuso de drogas intravenosas e inhaladas (**Cuadro 1**). La biopsia de músculo mostró inflamación. La exploración mostró debilidad muscular proximal con fuerza muscular 3/5 y eritema en heliotropo.

Caso 2

Paciente masculino de 55 años de edad que acudió a este hospital en 2020 debido a debilidad muscular, caídas frecuentes, debilidad de los músculos flexores del cuello y disfagia reciente. Tenía antecedente de alcoholismo y abuso de drogas intravenosas e inhaladas. Las enzimas se encontraron elevadas y la biopsia de músculo reveló miositis. La creatinina y el potasio sérico estaban aumentados (**Cuadro 1 y Figuras 1 y 2**). La tomografía axial computada de pulmón fue normal. El paciente falleció a los 6 días de hospitalización; recibió prednisona y se le hizo diálisis peritoneal.

Caso 3

Paciente femenina de 68 años de edad con antecedente de debilidad muscular proximal de 4 semanas de duración. Tenía diagnóstico de cirrosis hepática por biopsia y antecedente de transfusión de sangre antes de 1990. El examen físico mostró estigmas de cirrosis hepática y disminución de la fuerza muscular. La biopsia de músculo se reportó como miositis. **Cuadro 1**

Procedimientos de laboratorio

A los pacientes se les solicitaron CK, AST, ALT, DHL, bilirrubina, gamma-glutamil-transferasa, albúmina y fosfatasa alcalina. Otras pruebas de laboratorio solicitadas fueron creatinina, electrólitos séricos y alfa-feto-proteína. Los anticuerpos contra VHC, VHB y VIH se analizaron por ELISA.

Tratamiento

Los tres pacientes recibieron prednisona y dos se sometieron a diálisis peritoneal y ventilación mecánica; ambos fallecieron. Ninguno de los pacientes recibió antivirales.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas, bioquímicas e histopatológicas de tres pacientes con miopatía inflamatoria asociada con el virus de hepatitis C

	Edad/ sexo	Antecedentes	Manifestaciones clinicas	Enzimas	Laboratorio	Biopsia	Miopatía inflamatoria	Terapia
Caso 1	35/H	Usuario de drogas Infección por VHC ELISA+	Debilidad muscular proximal, exantema en la cara	CK 50,000 U/L Aldolasa 10 U/L ALT 98 U/L AST 190 U/L	Creatinina sérica normal VIH y VHB negativos	Miositis	Dermatomiositis	Prednisona Se perdió el seguimiento
Caso 2	55/H	Usuario de drogas VHC ELISA+	Debilidad muscular proximal, debilidad de músculos flexores del cuello Disfagia TAC de pulmón normal	CK 545,705 U/L Aldolasa 50 U/L GGT normal Albúmina (3.9-3.6 g/dL) VIH y VHB negativos DHL (6979-19034 U/L) ALT (173-463 U/L) AST (424 -2175 U/L)	Creatinina sérica de 4.3-15 mg/dL Potasio 6.4 mmol/L Hto 55% Acidosis metabólica	Miositis	Polimiositis	Prednisona Diálisis peritoneal Estancia 6 dias
Caso 3*	68/H	Transfusión antes de 1990 VHC ELISA+	Debilidad muscular proximal Cirrosis hepática por biopsia, evidencia de hipertensión portal	CK 40,000 U/L ALT 310 U/L AST 1626 U/L Alfa-fetoproteina normal DHL 761 U/L	Creatinina sérica 6.9 mg/dL Potasio 7.6 mmol/L	Miositis	Polimiositis	Diálisis peritoneal Ventilación mecánica Prednisona

* Caso previamente comunicado

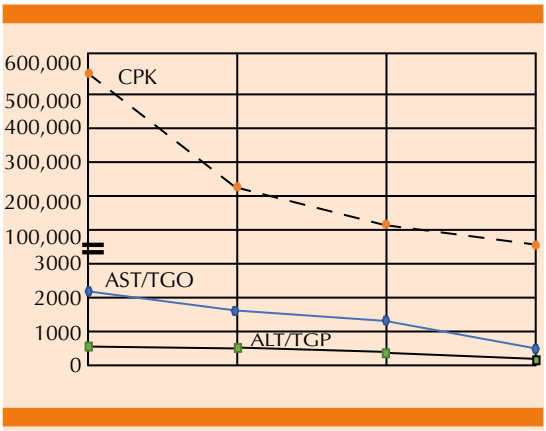

Figura 1. Evolución de enzimas musculares en el caso 2.

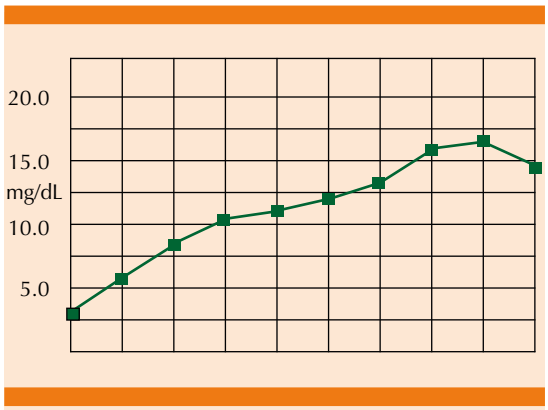

Figura 2. Evolución de creatinina en el caso 2.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5094

Resultados

Los datos serológicos, bioquímicos y resultados de biopsia y tratamiento se muestran en el **Cuadro 1**. Los tres pacientes tenían debilidad muscular proximal sin evidencia de púrpura palpable en las extremidades o glomerulonefritis. La CK estaba elevada y la evolución enzimática del caso 2 se observa en la **Figura 2**.

DISCUSIÓN

Por muchos años se ha postulado que un virus podría participar como agente etiológico o desencadenante en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias. La infección persistente del VHC conduce a la aparición de hepatitis, hepatocarcinoma y trastornos linfoproliferativos autoinmunitarios, como crioglobulinemia mixta.[3] La fuerza de asociación entre VHC y miopatías inflamatorias es débil.[4,5] Algunas series pequeñas y reportes de casos sugieren una asociación entre VHC y dermatomiositis-polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión.[6,7,8] Estudios de localización del virus han mostrado antígeno NS3 y ARN del VHC en linfocitos del infiltrado inflamatorio y en las fibras musculares.[9,10,11] Sin embargo, como en nuestros tres casos, estos informes no establecen una relación clara y directa entre VHC y miopatía inflamatoria.

Recientemente, Arrais de Castro y colaboradores[12] informaron el caso de una mujer con dermatomiositis confirmada por biopsia y disfagia con serología positiva para VHC genotipo 1a y carga viral de 58,159 UI/mL. Después de excluir un síndrome paraneoplásico iniciaron tratamiento con corticosteroides sin éxito. El tratamiento con antivirales por vía oral durante 12 semanas consiguió una respuesta viral sostenida con regresión de las lesiones cutáneas y recuperación de la fuerza muscular. Los autores concluyeron que hay una relación causa y efecto entre el VHC y dermatomiositis.

Las enzimas de mayor utilidad en el diagnóstico y pronóstico de polimiositis-dermatomiositis son CK y aldolasa. Las enzimas AST, ALT y DHL comparten un sitio de origen en los músculos y el hígado. Nuestros casos mostraron evidencia clínica, serológica e histopatológica de miositis. Los tres tenían factores de riesgo con serología positiva para VHC. La marcada elevación de enzimas tuvo relación con la lesión renal aguda.

CONCLUSIONES

El VHC podría ser uno de los posibles agentes etiológicos de miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis-polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión. La bibliografía más reciente muestra que en algunos casos de dermatomiositis y VHC la asociación puede ser causal. Los virus golpean y corren, se ocultan y persisten ¿o son irrelevantes?[13]

REFERENCIAS

1. Irazoque-Palazuelos F, Barragán-Navarro V. Epidemiologia, etiología y clasificación. Reumatol Clin 2009; 5: 2-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.09.007.
2. Mastaglia EL. Inflammatory muscle diseases. Neurol India 2008; 56: 263-70. doi: 10.4103/0028-3886.43444.
3. Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. Hepatitis C virus, autoimmunity and rheumatic disease. Lupus 1997; 6: 685-689. https://doi.org/10.1177%2F096120339700600902.
4. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuggioli D. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2012; 14: 215. doi: 10.1186/ar3865.
5. Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, Gurakar A. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. Gastroenterol Hepatol 2014; 10: 287-293.
6. Harada M, Sata M, Yoshida H, Noguchi S, Yamakawa Y, Mimura Y et al. Inflammatory myopathy associated with hepatitis C virus infection: a report of four cases. Intern Hepatol Comm 1995; 4: 195-200. https://doi.org/10.1016/0928-4346(95)00245-6.
7. Mercado U, Avendaño-Reyes M. Development of myositis after hepatitis C virus infection. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 429-430.
8. Uruha A, Noguchi S, Hayasi Y, Tsuburaya RS, Yonekawa, T, Nonaka I, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body

myositis: A case control study. Neurology 2016; 86: 211-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002291.

9. Villanova M, Caudai C, Sabatelli P, Toti P, Malandrini A, Luzi P, et al. Hepatitis C virus infection and myositis: a polimerase chain reaction study. Acta Neuropathol 2000; 99: 271-276. DOI:10.1007/PL00007437

10. Di Muzio A, Bonetti, Capasso M, Panzeri L, Pizzigallo E, Rizzuto N, Uncini A. Hepatitis C virus infection and myositis: a virus localization study. Neuromuscul Disord 2003; 13 (1): 68-71. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00184-0.

11. Ito H, Ito H, Nagano M, Nakano S, Shigeyoshi Y, Kusaka H. In situ identification of hepatitis C virus RNA in muscle. Neurology 2005; 64: 1073-5. doi: 10.1212/01.WNL.0000154605.02737.FE.

12. Arrais de Castro R, Vilas P, Borges-Costa J, Marnho RT. Hepatitis C virus infection: "beyond the liver." BMJ Case Rep 2018; 225817. http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-225817.

13. Dalakas MC, Schmidt J. Viruses in IBM: Hit-and run, hide and persist, or irrelevant? Neurology 2016; 86: 204-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000002295.

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.v38i3.5094

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 691-694.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4165

Piomiositis de esternocleidomastoideo

Sternocleidomastoid pyomyositis.

Sergio Angulo-Lozano,[1] Sebastián Angulo-Lozano,[1] Fabio Alejandro Pérez,[2] Ledmar J Vargas[3]

Resumen

ANTECEDENTES: Las piomiositis afectan el músculo estriado del cuerpo, las extremidades superiores y el cuello son los menos afectados. Esta enfermedad se caracteriza por dos picos de incidencia: entre 2 y 5 años y entre 35 y 40 años de edad, con relación hombre/mujer de 4:1, afecta a personas sanas. La tomografía es útil para confirmar el diagnóstico. El manejo depende del estadio, pero siempre requiere manejo con antibiótico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 65 años de edad con una masa dolorosa en la región cervical izquierda asociada con alteración del estado general y fiebre. Tenía antecedentes de cirrosis hepática. Al examen físico se observó material purulento en el primer molar superior izquierdo, masa móvil, eritematosa, con edema y calor de aproximadamente 10 x 14 cm a nivel cervical antero-lateral izquierdo. La tomografía computada de cuello confirmó piomiositis del músculo esternocleidomastoideo.

CONCLUSIONES: La piomiositis a nivel cervical es una afección de baja prevalencia (0.4%), en la que los principales microorganismos relacionados son *S. aureus* y *Streptococcus*. Las masas a nivel cervical tienen distintos diagnósticos diferenciales, entre los que predominan las lesiones tumorales y las enfermedades de tipo infeccioso, por lo que el estudio de imagen es primordial para aclarar la causa.

PALABRAS CLAVE: Piomiositis; miositis; miositis tropical.

Abstract

BACKGROUND: Pyomyositis affects the skeletal muscle of the body, with the upper extremities and the neck being the least affected. This disease is characterized by two peaks of incidence: between 2 to 5 years and between 35 to 40 years of age, with a male/female ratio of 4:1, it affects healthy people. Computed tomography is helpful in confirming the diagnosis. Management depends on the stage, but always requires antibiotic therapy.

CLINICAL CASE: A 65-year-old female patient with a painful mass in the left cervical region associated with altered general condition and fever. She had a history of liver cirrhosis. On physical examination with purulent material in the upper left first molar, mobile mass, erythematous, with edema and heat of approximately 10 x 14 cm at the left anterolateral cervical level. The neck computed tomography confirmed pyomyositis of the sternocleidomastoid muscle.

CONCLUSIONS: Cervical pyomyositis is a low prevalence entity (0.4%), where the main related microorganisms are *S. aureus* and *Streptococcus*. The masses at the cervical level have several differential diagnoses, among which tumor lesions and infectious-type diseases predominate, for which the imaging study is essential to clarify the cause.

KEYWORDS: Pyomyositis; Myositis; Tropical myositis.

[1] MD. Universidad Cooperativa de Colombia. Villavicencio, Colombia.
[2] MD. Especialista en Radiología, Hospital Regional de la Orinoquía. Yopal, Colombia.
[3] MD. Especialización epidemiología. Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

Recibido: 14 de abril 2020

Aceptado: 8 de septiembre 2020

Correspondencia
Sergio Angulo Lozano
seranguloz@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Angulo-Lozano S, Angulo-Lozano S, Pérez FA, Vargas LJ. Piomiositis de esternocleidomastoideo. Med Int Méx 2022; 38 (3): 691-694.

ANTECEDENTES

Las infecciones del espacio profundo del cuello provienen más comúnmente de un foco séptico de los dientes mandibulares, amígdalas, glándulas parótidas, linfonodos cervicales profundos, oído medio o de los senos paranasales.[1,2]

Con la amplia administración de antibióticos y la inmunosupresión en algunos pacientes, las manifestaciones clásicas de estas infecciones, como fiebre elevada, toxicidad sistémica y signos locales de eritema, edema y fluctuación, pueden estar ausentes. Sin embargo, debido a que estas infecciones usualmente tienen un inicio rápido y pueden progresar a complicaciones fatales, es necesario familiarizarse con ellas.[3]

Se comunica el caso clínico de una paciente con piomiositis de músculo esternocleidomastoideo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 65 años de edad con cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en aparición de una masa dolorosa a nivel cervical izquierdo asociada con astenia, adinamia, limitación de la apertura mandibular y alzas térmicas. Refirió el antecedente de gastritis crónica en tratamiento con omeprazol y várices esofágicas secundarias a cirrosis hepática en tratamiento con furosemida, propanolol y espironolactona; colecistectomía hacía 15 años y herniorrafia umbilical hacía 17 años.

Al examen físico se encontraron los siguientes signos vitales: frecuencia cardiaca 66 lpm, presión arterial 100/70 mmHg, asténica, adolorida, hidratada, con material purulento en el primer molar superior izquierdo, cuello móvil con masa móvil, eritematosa, con edema y calor de aproximadamente 10 x 14 cm a nivel cervical antero-lateral izquierdo (**Figura 1**); abdomen con abundante panículo adiposo, no doloroso con onda ascítica positiva. El resto del examen fue normal.

Figura 1. Mujer de 65 años de edad con material purulento en el primer molar superior izquierdo. Edema, eritema y sensación de masa en la región cervical antero-lateral izquierda. Hallazgos durante el examen físico que hacían sospechar como primera opción una angina de Ludwing.

Se solicitaron estudios paraclínicos al ingreso en los que se evidenció leucocitosis, trombocitopenia con macroplaquetas, elevación de la proteína C reactiva y acidosis metabólica, las pruebas de función hepática (ALT 118 U/L, AST 228 U/L, TP 12.5 segundos, PTT 33.15 segundos, bilirrubina total 3.28 mg/dL, bilirrubina directa 2.59 mg/dL, albúmina 1.66 g/dL) estaban alteradas por su enfermedad hepática de base y la función renal (creatinina 0.62 mg/dL, BUN 10.9 mg/dL) estaba dentro de parámetros normales.

La ecografía abdominal reportó ascitis severa, esteatosis hepática junto con miomas uterinos y la tomografía computada (TC) de cuello (**Figura 2**) evidenció piomiositis del músculo esternocleidomastoideo, por lo que se consideró una enfermedad infecciosa con un foco de origen dental.

Los estudios microbiológicos reportaron una bacteria grampositiva como agente causal (el

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4165

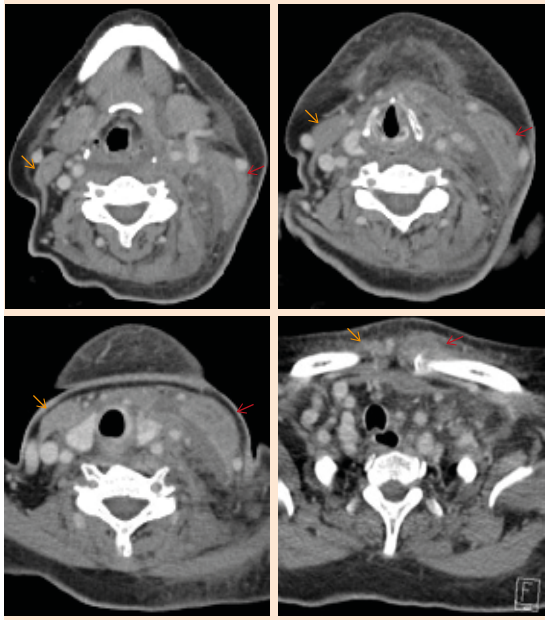

Figura 2. Tomografía computada de cuello contrastada; se observa un marcado proceso inflamatorio del músculo esternocleidomastoideo, con bandas líquidas en su interior y periféricas, asociado con edema de la grasa regional, todo ello generando un efecto de masa que lateraliza estructuras cervicales (indicadores rojos). Los indicadores amarillos señalan tejido normal comparativo.

cultivo mostró *S. aureus*), por este motivo se decidió iniciar tratamiento con piperacilina/tazobactam 4 g cada 8 horas y vancomicina 1 g cada 12 horas y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos por alto riesgo de obstrucción de la vía aérea. Además, fue valorada por los servicios de cirugía maxilofacial, quienes consideraron que la paciente no requería manejo quirúrgico al no evidenciarse colecciones.

Al tercer día la paciente mostró signos de choque séptico secundario al proceso infeccioso del músculo esternocleidomastoideo, en primera medida se dio manejo con líquidos endovenosos sin obtener respuesta, por lo que fue necesaria la administración de vasotrópicos; sin embargo, posteriormente tuvo línea isoeléctrica y, a pesar de las maniobras de reanimación cardiopulmonar, la paciente falleció.

Consideraciones éticas

Basados en la resolución 8430 de 1993, se dio el debido consentimiento informado, se ocultaron los datos de la paciente, únicamente se usaron datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos.

DISCUSIÓN

La piomiositis tiene una incidencia de 1 caso por cada 10,000 personas, se manifiesta en la región tropical y afecta principalmente a pacientes con enfermedades crónicas e inmunosupresoras.[4,5]

Esta enfermedad tiene dos formas principalmente, una de ellas es la piomiositis tropical que se caracteriza por dos picos de incidencia: entre 2 y 5 años y entre 35 y 40 años de edad, con una relación hombre:mujer de 4:1, afecta a personas sanas; la otra es la variante no tropical, que se manifiesta entre los 30 y 50 años y de 60 a 70 años, con relación hombre:mujer de 3:1, en esta variedad se ven afectadas personas con comorbilidades.[6,7]

En las piomiositis se puede ver afectado cualquier músculo estriado del cuerpo; sin embargo, se afectan con más frecuencia los miembros inferiores (26%), seguidos de las extremidades superiores (14%), los sitios de menor incidencia son la mano (0.1%) y los músculos del cuello (0.4%), en donde se ve afectado con mayor frecuencia el esternocleidomastoideo.[8,9]

Entre las causas, en el 98% se asocia con infecciones bacterianas, el principal responsable es *S. aureus*, seguido de *Streptococcus*, *E. coli* y *Salmonella*. Las micosis son poco frecuentes y tienden a afectar más en los casos de piomiositis

no tropicales (2%), donde hay factores facilitadores, como los estados de inmunosupresión.[10,11]

En los exámenes de laboratorio es frecuente observar elevación de los reactantes de fase aguda y los cultivos suelen ser negativos en más del 50% de los casos.[12] La tomografía computada con contraste es muy útil en el diagnóstico diferencial inicial entre procesos infecciosos y tumorales, mientras que la ecografía generalmente se utiliza para punciones de la colección purulenta guiadas por imagen.[13,14]

El tratamiento de esta enfermedad depende del estadio de la infección y del daño sistémico del paciente. En fases iniciales, es suficiente administrar antibiótico durante 28 a 42 días. En caso de formación de un absceso, se establece la necesidad de cuidado de la vía aérea y realizar un drenaje quirúrgico, incluso donde sea necesario eliminar tejido muscular afectado, colocando un drenaje de Penrose y lavados en los días sucesivos a la operación.[15]

CONCLUSIONES

La piomiositis es una enfermedad infecciosa de baja prevalencia, que generalmente se asocia con infecciones odontogénicas. Las bacterias causales forman parte de las presentes en la boca y el tratamiento antibiótico debe dirigirse a estos microrganismos.

REFERENCIAS

1. Chiedozi LC. Pyomyositis. Review of 205 cases in 112 patients. Am J Surg 2009; 137: 255-9. doi: 10.1016/0002-9610(79)90158-2.
2. Kumar MP, Seif D, Perera P, Mailhot T. Point-of-care ultrasound in diagnosing pyomyositis: a report of three cases. Ultrasound Emerg Med 2014; 47: 420-426. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.02.002.
3. American College of Radiology. AIUM practice guideline for the performance of a musculoskeletal ultrasound examination. J Ultrasound Med 2012; 31: 1473. doi: 10.7863/jum.2012.31.9.1473.
4. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. Am J Med 2004; 117: 420-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.031.
5. Martín-Millán M, García-Ibarbia C, Gutiérrez-Cuadra M, Gutiérrez-Santiago M, Fernández Sampedro M, González-Macías J, et al. Piomiositis: una revisión retrospectiva en un hospital terciario del norte de España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 173-7. DOI: 10.1157/13086550.
6. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, et al. Primary pyomyositis. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A: 2277. doi: 10.2106/00004623-200212000-00024.
7. Sharma A, Kumar S, Wanchu A. Clinical characteristics and predictors of mortality in 67 patients with primary pyomyositis: A study from North India. Clin Rheumatol 2010; 29: 45-51. doi: 10.1007/s10067-009-1277-x.
8. Unnikrishnan PN, Perry DC, George H, Bassi R, et al. Tropical primary pyomyositis in children of the UK: An emerging medical challenge. Int Orthop 2010; 34: 109-113. doi: 10.1007/s00264-009-0765-6.
9. Gosnell EJ, Anwar B, Varadarajan V. Sternocleidomastoid pyomyositis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2016; 133:273. doi: 10.1016/j.anorl.2015.02.003.
10. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: Classifying and treating a spectrum. Cleve Clin J Med 2012; 79: 57-66. doi: 10.3949/ccjm.79a.11044.
11. May L, Harter K, Yadav K. Practice patterns and management strategies for purulent skin and soft-tissue infections in an urban academic ED. Am J Emerg Med 2012; 30: 302-310. doi: 10.1016/j.ajem.2010.11.033.
12. Yu CW, Hsiao JK, Hsu CY, Shih T. Bacterial pyomyositis: MRI and clinical correlation. Magn Reson Imaging 2004; 22: 1233. doi: 10.1016/j.mri.2004.08.005.
13. Sauler A, Saul T, Lewiss RE. Point-of-care ultrasound differentiates pyomyositis from cellulitis. Am J Emerg Med 2015; 33: 482.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.064.
14. Kumar MP, Seif D, Perera P. Point-of-care ultrasound in diagnosing pyomyositis: a report of three cases. J Emerg Med 2014; 47: 420. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.02.002.
15. Tichter A, Riley DC. Emergency department diagnosis of a quadriceps intramuscular loculated abscess/pyomyositis using dynamic compression bedside ultrasonography. Crit Ultrasound J 2013; 5: 3. doi: 10.1186/2036-7902-5-3.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4165

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 695-700.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4176

Endocarditis tricúspide con embolia pulmonar séptica: una afección infrecuente

Tricuspid endocarditis with septic pulmonary embolism: an infrequent entity.

Edward Jassir Rozo-Ortiz,[1] Jhon Alexander Conta,[2] Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,[3] Manuel Alejandro Pinzón-Olmos[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La endocarditis infecciosa del lado derecho representa un 5% del total de las endocarditis, por lo general, tiene distintos factores de riesgo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 56 años de edad quien manifestó endocarditis de válvula tricúspide sin factores de riesgo, además de padecer como complicación una embolia pulmonar séptica por desprendimiento de vegetación endocárdica.

CONCLUSIONES: Como parte del cuadro clínico puede identificarse un murmullo sistólico de regurgitación tricúspide con la peculiaridad de ser uniforme, holosistólico y que se incrementa con la inspiración, además, pueden encontrarse los síntomas característicos del síndrome tricúspide: anemia, hematuria e infección respiratoria baja. Para establecer el diagnóstico se utilizan los criterios de Duke, mismos que cumplía nuestro paciente, aunque no se evidenció un hemocultivo positivo, lo que puede estar asociado con distintos factores. El tratamiento debe iniciarse de manera empírica, pero siempre debe contarse con el reporte de antibiograma.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis; válvula tricúspide; válvulas cardiacas.

Abstract

BACKGROUND: The right side infectious endocarditis represents 5% of all endocarditis, usually associated with different risk factors.

CLINICAL CASE: A 56-year-old male patient who presented tricuspid valve endocarditis without having risk factors with the typical clinical picture, besides presenting as a complication a septic pulmonary embolism due to the endocardial vegetation detachment.

CONCLUSIONS: Within the clinical picture, a systolic murmur of tricuspid regurgitation with the peculiarity of being uniform, holosystolic and increasing with inspiration can be identified. In addition, the characteristic symptoms of the tricuspid syndrome, which are given by anemia, hematuria and low respiratory infection, can be found. Duke criteria were used to perform the diagnosis, which complied with our patient, although a positive blood culture was not evidenced, which may be associated with different factors. The treatment must be initiated empirically, but the antibiogram report should always be available.

KEYWORDS: Endocarditis; Tricuspid valve; Heart valves.

[1] Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna.
[2] Especialista en Medicina Interna y cardiología. Departamento de Cardiología. Hospital San Rafael, Colombia.
[3] MD. Especialización en Epidemiología, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

Recibido: 20 de abril 2020

Aceptado: 5 de abril 2021

Correspondencia
Ledmar Jovanny Vargas R
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rozo-Ortiz EJ, Conta JA, Vargas-Rodríguez LJ, Pinzón-Olmos MA. Endocarditis tricúspide con embolia pulmonar séptica: una afección infrecuente. Med Int Méx 2022; 38 (3): 695-700.

ANTECEDENTES

La endocarditis infecciosa puede ser una enfermedad mortal si no se trata de manera adecuada;[1] se define como inflamación del revestimiento interno de las válvulas y cavidades cardiacas.[2] Puede asociarse con enfermedades de tipo tumoral o autoinmunitario, a pesar de ello, la principal causa asociada es infecciosa.[3]

La endocarditis infecciosa del lado derecho representa un 5% del total de las endocarditis, por lo general se relaciona con distintos factores de riesgo que predisponen a tal condición, como el consumo de drogas ilícitas intravenosas, procedimientos quirúrgicos cardiovasculares derechos, uso de catéter venoso central, desfibrilador, marcapasos, prótesis valvulares derechas o prolapso de válvula mitral, los casos sin factor de riesgo y endocarditis infecciosa aislada son poco frecuentes.[4]

A continuación comunicamos el caso de un paciente quien manifestó síndrome tricuspídeo con endocarditis de dichas válvulas, sin factores de riesgo para tal enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años, previamente sano, como único antecedente refirió consumo ocasional de bebidas alcohólicas y exposición a plaguicidas. Consultó en una institución de segundo nivel por padecer un cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en malestar general, astenia, adinamia, tos con expectoración amarillenta, disnea de esfuerzo y fiebre no cuantificada. Durante el examen físico el paciente estaba hipotenso, taquicárdico, taquipneico, deshidratado con roncus en ambos campos pulmonares y disminución del murmullo vesicular en la base derecha. Los estudios paraclínicos evidenciaron leucocitosis con desviación a la izquierda (leucocitos 16,600 x mm^3 y neutrófilos 92%), trombocitopenia (plaquetas 92,000/µL) y elevación de reactante de fase aguda (PCR 18.8). También se realizó radiografía de tórax (**Figura 1**), por lo anteriormente descrito se consideró que el paciente cursaba con una neumonía adquirida en la comunidad y se inició tratamiento antibiótico (beta-lactámico más inhibidor de beta-lactamasas).

Diez horas después de su ingreso el paciente manifestó dolor torácico con posterior episodio de lipotimia, taquicardia e hipotensión, por lo que se suministraron líquidos endovenosos y adrenalina, sin reducción de la hipotensión; el hemograma evidenció aumento de los leucocitos (28,000/mm^3), por lo que se consideró que cursaba con choque séptico. Se decidió adicionar un macrólido y remitirlo a una institución de tercer nivel.

Figura 1. Radiografía de tórax; se aprecian opacidades alveolares algodonosas de bordes imprecisos en ambos campos pulmonares, más acentuados en el hemitórax derecho donde se observa un proceso consolidativo en el lóbulo superior derecho.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4176

Al ingreso fue valorado por el servicio de Medicina interna, donde se encontró al paciente taquipneico, febril, con ingurgitación yugular grado II e hipotensión persistente, edema bilateral de miembros inferiores, soplo en foco tricúspide; escalas de QUIK y SOFA de 2 y 8 puntos, respectivamente, datos compatibles con sepsis. El paciente tuvo empeoramiento de los parámetros paraclínicos, por lo que se decidió tomar hemocultivos seriados que fueron negativos, cultivos de esputo que indicaron reacción leucocitaria moderada sin gérmenes, además, se ampliaron los estudios con una nueva toma de radiografía de tórax (**Figura 2**) y tomografía axial computada de tórax (**Figura 3**) que mostraron consolidación del espacio aéreo de distribución multilobar asociada con derrames pleurales bilaterales de apariencia libre, por lo que se indicó realización de paracentesis (**Figura 4**), donde se extrajeron 720 cc de líquido pleural, que reportaron LDH 361.0, proteínas totales 4.39, albúmina 4.39, globulina en suero 2.58, leucos: 1.220/mm^3, mon: 30%, pmn: 70%, hematíes: 140/mm^3 normales 95%, crenados 5%, pH 7, glucosa 2.55, proteínas 137, lactato 156, albúmina 82, coloración de Gram: no se observan gérmenes.

Figura 2. Radiografía de tórax, infiltrado perihiliar superior derecho con áreas consolidativas con discreto broncograma aéreo de aspecto infeccioso.

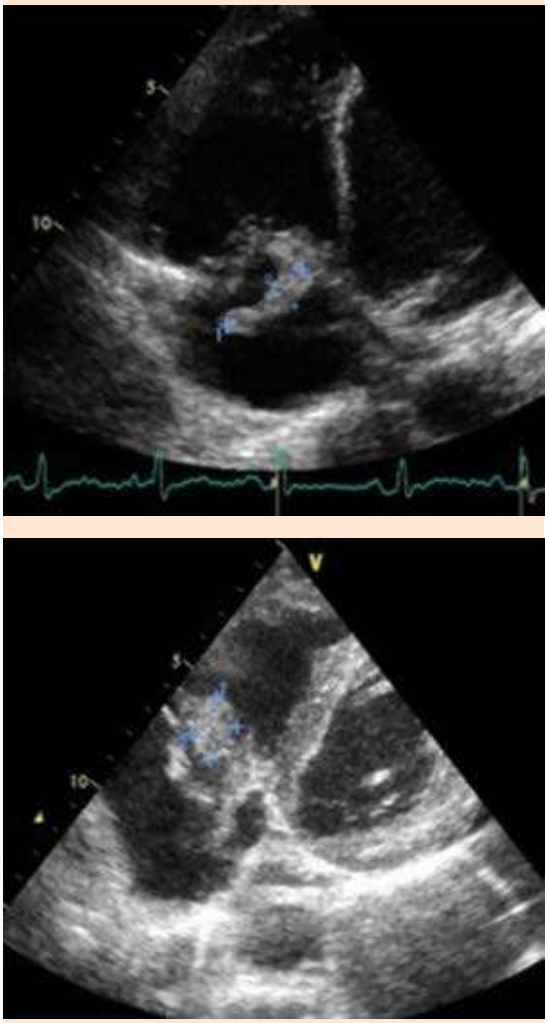

Figura 3. Válvula tricúspide con insuficiencia severa, múltiples vegetaciones móviles, la mayor de 16 x 15 cm, que implica alto riesgo embólico.

Al considerar que el paciente cursaba con sepsis de posible origen pulmonar se decidió trasladar

y tratar en la unidad de cuidados intensivos, donde se dejó manejo con vasopresores, líquidos endovenosos, corticosteroides intravenosos; se continuó con el tratamiento antibiótico prescrito y se agregó piperacilina-tazobactam, a pesar de ello, el paciente persistía igual a las 48 horas, por lo que se consideró realizar otros estudios.

El ecocardiograma transtorácico sugirió endocarditis, por lo que se solicitó ecocardiograma transesofágico que confirmó endocarditis de la válvula tricúspide con insuficiencia severa, múltiples vegetaciones móviles, la mayor de 16 x 15 cm, que implicaba alto riesgo embólico.

Junto con el servicio de cardiología se decidió iniciar tratamiento antibiótico empírico con vancomicina, ceftriaxona y suspender piperacilina-tazobactam, con lo que el paciente mostró evolución clínica adecuada y se remitió a cirugía cardiovascular por hallazgos del ecocardiograma, que sugerían una infección incontrolada, como el tamaño de la vegetación, el riesgo embólico y el daño valvular severo sintomático.

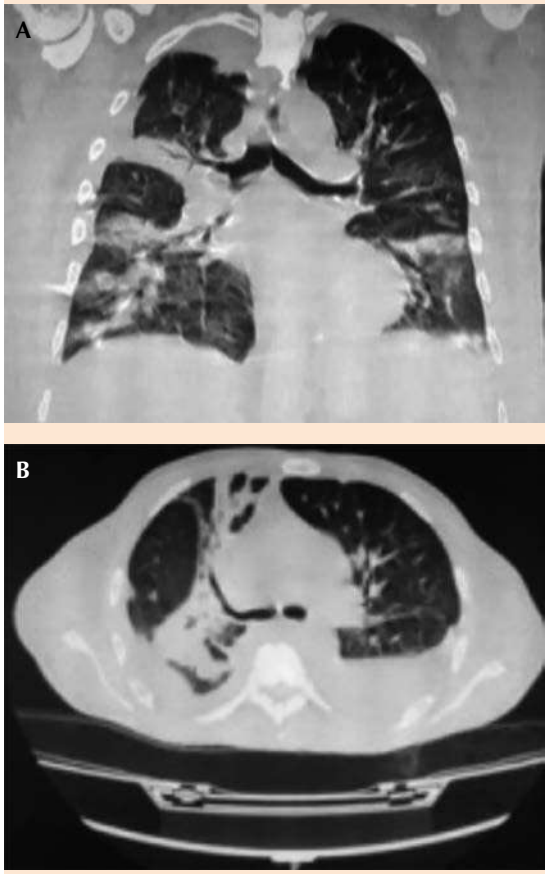

Figura 4. Tomografía axial computada de tórax en corte coronal (A) y axial (B); se observa consolidación del espacio aéreo de distribución multilobar asociada con derrames pleurales bilaterales de apariencia no libre.

DISCUSIÓN

Con el transcurrir de los años, la endocarditis infecciosa se ha convertido en una de las enfermedades en que, a pesar de los avances registrados en cuanto al diagnóstico temprano, la mortalidad ha permanecido elevada por todas las complicaciones que puede conllevar.[5] En los últimos 10 años muchos estudios han reportado tasas de incidencia de endocarditis infecciosa que varían de 2 a 6 casos por 100,000 personas/año, los varones son más afectados que las mujeres en una relación 1.6:1.[6]

La endocarditis infecciosa del lado derecho afecta del 5 al 10% de todos los casos de endocarditis infecciosa, de los que la endocarditis tricúspide representa el 35-60% en pacientes con factores de riesgo, siendo casi inexistente en pacientes sin factores predisponentes.[7] De acuerdo con lo anterior, puede inferirse que el caso de nuestro paciente corresponde a la endocarditis infecciosa tricúspide sin factores de riesgo, siendo un caso excepcional.

En el cuadro clínico puede identificarse un murmullo sistólico de regurgitación tricúspide con la peculiaridad de ser uniforme, holosistólico y que incrementa con la inspiración, además, pueden

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4176

encontrarse los síntomas característicos del síndrome tricúspide: anemia, hematuria e infección respiratoria baja.[8] Esta última se considera una de las manifestaciones extracardiacas más relevantes, que puede identificarse mediante la tríada clínica caracterizada por tos, dolor torácico y hemoptisis, que se produce por la afectación pulmonar secundaria a embolia pulmonar séptica, lo cual es poco común, pero tiene alto riesgo de mortalidad y radiológicamente muestra infiltrados identificados mediante la radiografía de tórax, que afectan predominantemente los lóbulos inferiores.[9] Estos síntomas los padeció nuestro paciente, llegando a considerarse que cursaba con sepsis pulmonar secundaria a embolismo por endocarditis tricúspide.

Para hacer la valoración diagnóstica que determine finalmente la existencia de endocarditis infecciosa, se desarrolló la escala Duke, que clasifica distintos criterios como mayores y menores, orientando de esta manera el diagnóstico de la enfermedad.[10] Mediante esta escala se pone de manifiesto que el diagnóstico de endocarditis infecciosa está determinado por los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y hemocultivos positivos.[11] Debido a que este padecimiento puede ser causado por una gran variedad de agentes infecciosos en diversas situaciones clínicas y dependiendo de factores de riesgo, siempre es necesario confirmar el microorganismo causante para prescribir el tratamiento antibiótico adecuado.[8]

El hemocultivo positivo es el mayor criterio diagnóstico de endocarditis infecciosa y es la clave para identificar el agente etiológico y su susceptibilidad antimicrobiana. En la actualidad, hasta el 31% de éstos son negativos, pudiendo haber distintas causas, como técnicas microbiológicas inadecuadas, microorganismos no bacterianos (micosis), bacterias difíciles de cultivar o que requieren medios especiales (**Cuadro 1**) y, la más importante, relacionada con la administración de agentes antimicrobianos antes de obtener la muestra para el hemocultivo.[12]

Cuadro 1. Microorganismos causantes de endocarditis infecciosa con cultivo negativo

Microorganismo	Método diagnóstico	Tratamiento
Brucella spp	Serología, PCR, inmunohistología	Doxiciclina más rifampicina
Coxiella burnetti	Serología, inmunohistología	Doxiciclina más hidroxicloroquina
Bartonella spp	Serología, PCR, inmunohistología	Doxiciclina más gentamicina
Legionella spp	Serología, PCR, inmunohistología	Macrólidos más rifampicina
Tropheryma whipplei	Histología y PCR	Doxiciclina más hidroxicloroquina
Mycoplasma spp	Serología, PCR, inmunohistología	Levofloxacina

Además de la existencia de microorganismos en los hemocultivos, es importante realizar un ecocardiograma transesofágico,[13] esto debido a que tiene alto valor diagnóstico (sensibilidad y especificidad del 96 y 92%, respectivamente), permitiendo encontrar datos que se consideran criterios diagnósticos imagenológicos, como la visualización de las vegetaciones, el reconocimiento de abscesos del anillo valvular, dehiscencia de nuevas válvulas protésicas o nueva regurgitación o lesión de válvulas nativas,[8] esto último similar a lo sucedido en nuestro paciente.

La endocarditis de la válvula tricúspide se cura con éxito con tratamiento antibiótico en el 80% de los casos y solamente un 20% requiere tratamiento quirúrgico que está indicado solo cuando hay insuficiencia cardiaca severa, sepsis persistente o el tamaño de la vegetación es superior a 2 mm, ya que la penetración del antibiótico se reduce,[14] como en el caso comunicado.

El tratamiento antibiótico es fundamental para alcanzar el objetivo terapéutico, si no se conoce específicamente el patógeno que está implicado y ante un paciente con endocarditis infecciosa con válvula nativa, puede iniciarse empíricamente ampicilina más oxacilina más gentamicina o también ceftriaxona más vancomicina más gentamicina durante 4 a 6 semanas.[4,15] Al haberse establecido en el paciente el diagnóstico de endocarditis infecciosa en la válvula tricúspide se inició tratamiento antimicrobiano con vancomicina y ceftriaxona sin patógeno identificable.

CONCLUSIONES

La endocarditis infecciosa del lado derecho es una enfermedad que ocurre entre el 5 y el 10% de los casos de endocarditis y la afectación de la válvula tricúspide ocurre en cerca del 66% de los casos en pacientes con factores de riesgo, siendo infrecuente encontrarla en casos como el paciente comunicado con válvula nativa y sin factores desencadenantes. El diagnóstico se basa en la clínica del paciente, así, en este caso hubo síntomas relacionados con el embolismo pulmonar séptico y el síndrome tricúspide. El tratamiento se basa principalmente en el resultado de los hemocultivos y estudios bacteriológicos, pero ocasionalmente debe darse manejo empírico con base en elementos clínicos, como el tipo de válvula, el lugar de la infección y si se ha dado tratamiento antibiótico previamente.

REFERENCIAS

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet 2012; 379: 965-75. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60755-1.
2. Carrillo R, Rangel R. Endocarditis tricuspídea. Med Int Méx 2014; 30 (2): 209-214.
3. Zhang D, Lozier J, Chang R, Sachdev V, Chen M. Case study and review: Treatment of tricuspid prosthetic valve thrombosis. Int J Cardiol 2012; 162 (3): 14-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.081.
4. Habib G, Lanzellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Rev Esp Cardiol 2016; 69 (1): 69-49. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.11.015.
5. Saito C, Padilla M, Valle A, Castañeda E. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa en un hospital general: Indicaciones y morbimortalidad. Rev Med Hered 2014; 25 (2): 135-141.
6. Slipczuk L, Codolosa J, Davila C, Romero A, Yun J, Pressman G. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. PLoS One 2013; 8 (4): 82-12. Doi: 10.1371/journal.pone.0082665.
7. Peña A, González A. Endocarditis sobre válvula tricúspide secundaria a celulitis. Revista Elsevier España 2014; 40 (7): 401-409. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.02.004.
8. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31 (5): 2905-10. doi: 10.1007/s10096-012-1675-x.
9. Ye R, Zhao L, Wang C, Wu X, Yan H. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. Respir Med 2014; 108 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.012.
10. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30 (4): 633-8. doi: 10.1086/313753.
11. Bastidas A, Vélez C, Gutiérrez M, Bahamón N. Endocarditis bacteriana por Kocuria kristinae en paciente inmunocompetente: Reporte de un caso. Revista Colombiana de Cardiología 2013; 20 (5): 316-319. DOI: http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i4.809.
12. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture negative endocarditis. Med Mal Infect 2015; 45 (3): 1-8. doi: 10.1016/j.medmal.2014.11.003.
13. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr 2010; 11 (7): 202-19. doi:10.1093/ejechocard/jeq004
14. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, Rankin JS, Williams ML, O'Brien SM, Gammie JS. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. Ann Thorac Surg 2013; 96: 1374-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.046.
15. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? Clin Microbiol Infect 2011; 17 (2): 1581-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03425.x.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 701-707.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4233

Morfea profunda: un caso de una afección poco reconocida

Morphea profunda: A case report of an uncommon condition.

Sabrina Escandón-Pérez,[1] Ana P Landeta-Sa,[2] Eder R Juárez-Durán,[3] María Elisa Vega-Memije,[4] Roberto Arenas-Guzmán[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La morfea es una enfermedad crónica y rara del tejido conectivo, se caracteriza por la producción aumentada de colágena. Se asocia con otras enfermedades del tejido conectivo. La morfea profunda es un subtipo que suele confirmarse mediante biopsia y actualmente no existe un tratamiento estandarizado.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 68 años de edad con una dermatosis localizada a la región escapular izquierda caracterizada por una zona de esclerosis y atrofia, con límites mal definidos, que fue tratado con éxito con prednisona y metotrexato.

CONCLUSIONES: Esta variedad de morfea es una afección rara y por eso es poco reconocida; sin embargo, debe detectarse a tiempo, ya que las secuelas del paciente pueden afectarlo física y emocionalmente. El abordaje de esta enfermedad debe ser multifactorial, sin olvidar las secuelas psicológicas que puede provocar.

PALABRAS CLAVE: Morfea; tejido conectivo; esclerosis.

Abstract

BACKGROUND: Morphea is a rare chronic disease of the connective tissue, it is characterized by an increased production of collagen. This condition is usually limited to structures derivate from the mesoderm and is associated with other connective tissue disorders. Deep morphea is usually confirmed by biopsy and currently, there is no standardized treatment.

CLINICAL CASE: A 68-year-old male patient with a localized atrophic scleroderm-iform plaque on the left scapular region, with poorly defined borders. Diagnosis was confirmed by biopsy and treatment was successful with methotrexate and prednisone.

CONCLUSIONS: This variety of morphea is a rare condition and is therefore poorly recognized; however, it must be timely detected, since the patient's sequelae can affect him physically and emotionally. The approach to this disease must be multifactorial, without forgetting the psychological consequences that it can cause.

KEYWORDS: Morphea; Connective tissue; Sclerosis.

[1] Medicina general, Universidad Anáhuac México.
[2] Residente de primer año del servicio de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[3] Sección de Micología.
[4] Departamento de Dermatopatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 3 de mayo 2020

Aceptado: 6 de julio 2020

Correspondencia
Roberto Arenas Guzmán
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Escandón-Pérez S, Landeta-Sa AP, Juárez-Durán ER, Vega-Memije ME, Arenas-Guzmán R. Morfea profunda: un caso de una afección poco reconocida. Med Int Méx 2022; 38 (3): 701-707.

ANTECEDENTES

Los síndromes esclerosantes o fibrosantes se refieren al grupo de enfermedades que tienen como característica común esclerosis cutánea. Las enfermedades comprendidas en este síndrome son la morfea o esclerodermia localizada y la esclerosis o esclerodermia sistémica, que a su vez puede ser limitada o difusa.[1-4]

La morfea está limitada a la piel, tejido celular subcutáneo y hueso subyacente, cuando se localiza en la cara y la piel cabelluda puede afectar al sistema nervioso central y se diferencia de la esclerosis sistémica limitada porque esta última se manifiesta con fenómeno de Raynaud, cambios capilares (telangiectasias) y esclerodactilia, principalmente.[5,6]

Tiene incidencia de 0.4 a 2.7 por cada 100,000 personas y se observa mayormente en mujeres, con dos picos de mayor incidencia, el primero entre 2 y 14 años y el segundo entre 40 y 50. Puede afectar cualquier raza; sin embargo, cerca del 70% de los casos ocurren en la raza blanca. Hasta el momento se han asociado varios factores de riesgo, como las infecciones, traumatismo, radiación, autoinmunidad y antecedente familiar de autoinmunidad o morfea.[5,7,8,9]

Natalia Rebollo y colaboradores realizaron un estudio genético, específico en pacientes mexicanos, en los que se observó que existe asociación entre la existencia de HLA-DR4 y ausencia de HLA-DR5 y morfea. Describimos un caso de morfea profunda, que es una variante rara de morfea.[10]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de edad que acudió a consulta por padecer una dermatosis localizada a la región escapular izquierda de 8 x 10 cm de diámetro, caracterizada por una zona de esclerosis y atrofia, con bordes mal definidos, acompañada de discreto dolor y prurito. Tenía 2 años de evolución, sin cambios o diseminación. **Figura 1** Previamente había sido tratado con tacrolimus y clobetasol a dosis no especificada y sin mejoría. El paciente refirió antecedentes de hiperlipidemia, actualmente en tratamiento con atorvastatina, clopidogrel, ácido fólico, atenolol y ácido acetilsalicílico 100 mg una vez al día, el resto de los medicamentos sin dosis especificada.

Se realizó biopsia incisional y el estudio histológico mostró capa córnea en red de canasta con paraqueratosis focal e hiperqueratosis, con costra serohemática, cúmulos de neutrófilos y restos celulares, sobre una epidermis hiperplásica y en otras áreas atrófica (**Figura 2**). En la dermis papilar se observaba edema entre las fibras de colágena, áreas de hialinización y esclerosis con vasos sanguíneos dilatados (**Figura 3A**) En el resto de la dermis, en su totalidad y hasta el tejido celular subcutáneo se observaba la colágena acelular, compacta que penetraba en haces gruesos interlobulillares (**Figura 3B**). Se emitió el diagnóstico de dermatitis fibrosante exulcerada. Con la correlación clínica e histológica se diagnosticó como morfea profunda.

Figura 1. Aspecto clínico después de una biopsia.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4233

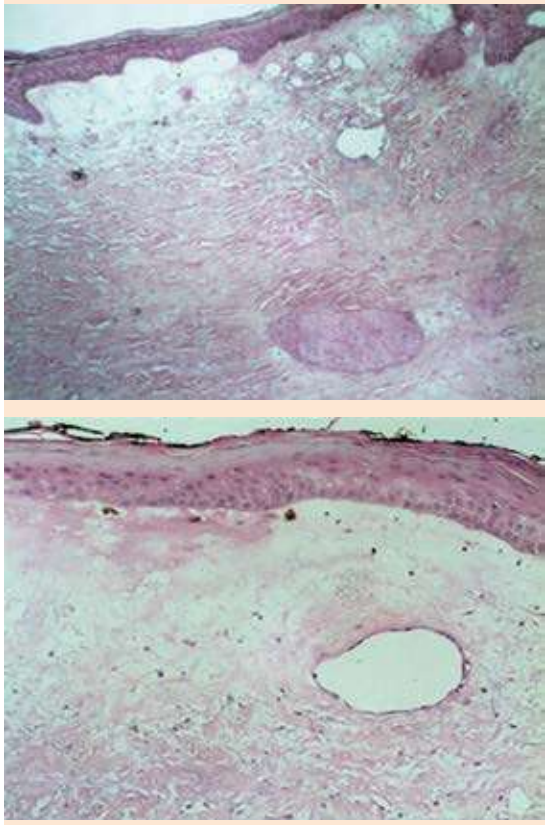

Figura 2. Epidermis hiperplásica y en otras áreas atrófica. En la dermis papilar se observa edema entre las fibras de colágena, áreas de hialinización y esclerosis con vasos sanguíneos dilatados. HE 40x.

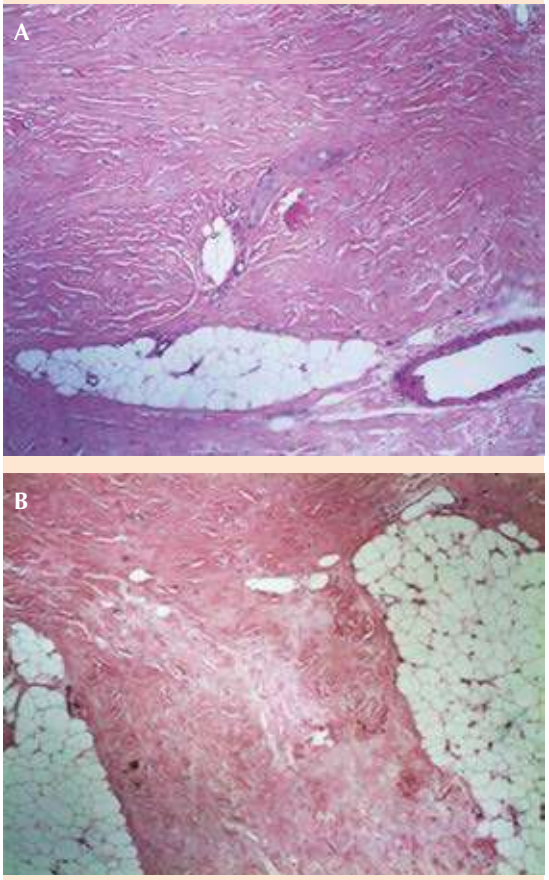

Figura 3. A. La dermis, en su totalidad y hasta el tejido celular subcutáneo, muestra colágena acelular compacta que penetra en haces gruesos entre los lobulillos. B. HE 60x.

Se inició tratamiento con metotrexato a dosis de 7.5 mg al día, administrado un día por semana y durante 7 meses; prednisona 40 mg al día en dosis de reducción, ácido fólico y posteriormente se agregó tacrolimus tópico al 0.1%. El paciente mostró adecuada evolución, cese de los síntomas y sin recaídas durante el tratamiento. **Figura 4**

DISCUSIÓN

La morfea fue descrita en 1854; es una enfermedad progresiva, que cursa con secuelas físicas y psicológicas. La afección suele limitarse a estructuras derivadas del mesodermo y se asocia con otras enfermedades del tejido conectivo. Existen diversas formas de clasificar esta afección. Laxer y su grupo propusieron en 2006 que puede clasificarse en cinco categorías.[7,11] **Cuadro 1**

La etiopatogenia de la enfermedad aún no es clara; sin embargo, se sospecha que en el inicio hay daño vascular secundario, cierta predis-

Figura 4. Después del tratamiento, con ulceración después de la biopsia de control.

posición genética por autoanticuerpos contra células endoteliales que llevan al incremento en la producción de colágena y decremento en su destrucción**.** Para que la enfermedad se manifieste, deben existir los factores antes mencionados, sumados a un factor precipitante, como traumatismo, radiación, medicamentos o infección.[5,7,12]

A pesar de que la morfea es una enfermedad limitada a la dermis, algunos pacientes suelen cursar con síntomas sistémicos y la existencia de autoanticuerpos circulantes positivos. Los síntomas más comunes son artralgias, mialgias, fatiga y algunos padecen fenómeno de Raynaud. Sin embargo, puede manifestarse, sobre todo en la población pediátrica, acompañada de cefalea, crisis epilépticas, reflujo gastroesofágico, disnea y manifestaciones oculares.[6,7,13]

Existen dos fases clínicas, la fase temprana y la tardía. La fase temprana se caracteriza por un mayor avance y la aparición de lesiones con bordes inflamatorios color violeta (anillo lila) con induraciones en el centro y en los bordes, estas lesiones suelen extenderse. En térmios histológicos, estas lesiones se caracterizan por infiltrado inflamatorio perivascular, principalmente compuesto por linfocitos y células plasmáticas, haces con exceso de colágeno y deficiencia de elastina, también se encuentran células endoteliales aumentadas de tamaño. [1,7]

En la fase tardía se observa un marcado aumento del grosor de la piel, dejando el centro de las lesiones esclerótico e hipopigmentado, siendo éste el mayor sitio de esclerosis, observándose destrucción del pelo y anhidrosis. En términos histológicos, se reemplaza el infiltrado inflamatorio por exceso de colágeno, mostrando atrofia de anexos de la piel.[1,12] Es importante

Cuadro 1. Clasificación de la morfea

Subtipo	Características	Sitio más común de afección
Morfea lineal	Banda que afecta la dermis, hipodermis, tendones, huesos o músculos	Piernas, brazos, huesos, tronco
Morfea circunscrita	Lesiones redondas, induradas	Tronco, extremidades (porción proximal)
Morfea generalizada	Más de tres lesiones en placas, de más de 3 cm y confluentes	Tronco
Morfea panesclerótica	Es incapacitante, con fibrosis rápidamente progresiva que afecta la dermis, la hipodermis, el músculo y a veces el hueso	Inicio en las extremidades, suele migrar
Morfea mixta	Existencia de más de un subtipo clínico	Depende del tipo que se manifieste

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4233

recalcar que la morfea y la esclerosis sistémica no pueden diferenciarse por medio del estudio histopatológico, ya que ambas muestran exactamente las mismas características, por lo que la diferenciación debe ser clínica.[7,14]

La morfea circunscrita tiene los siguientes subtipos: superficial y profunda. La morfea profunda afecta la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo, la fascia y los músculos. Las placas son escasamente circunscritas, y la piel se siente engrosada y puede tener el aspecto de piedra lisa. Se recomienda utilizar dermatoscopia para distinguir eritema y telangiectasias. Este tipo de morfea puede aparecer en forma aislada o puede coexistir con morfea lineal o generalizada.[6,9,15]

El diagnóstico suele sospecharse clínicamente; sin embargo, al utilizar ecografía cutánea sobre la lesión se observa hiperecogenicidad de la dermis profunda al músculo, pero debe confirmarse mediante una biopsia de la piel afectada. En estos casos, se observa marcado aumento en la colágena I y III, un infiltrado de linfocitos T CD4+, fibroblastos disminuidos en cantidad y en forma de huso. Además de existir una producción acelerada de colágena, la degradación de esta molécula está inhibida por la existencia de anticuerpos dirigidos a la colagenasa MMP-1. La diferenciación entre morfea y esclerosis sistémica es complicada. Sin embargo, la morfea tiene elementos inflamatorios más marcados y mayor cantidad de esclerosis en la dermis papilar.[5,9,16]

Pueden realizarse estudios complementarios como parte del abordaje diagnóstico; sin embargo, éstos no son necesarios para confirmar la enfermedad, ya que suelen ser inespecíficos. En el hemograma puede encontrarse discreta eosinofilia y ANA y anti-ADN positivos. Los anticuerpos anti-isomerasa son más frecuentes en la morfea que en otras enfermedades, por lo que estos últimos pueden reforzar el diagnóstico.[5]

El diagnóstico diferencial de la morfea profunda incluye la fascitis eosinofílica o síndrome de Shulman que inicia súbitamente como una induración dolorosa después de ejercicio intenso, es circunscrita y afecta las extremidades, en ocasiones se observa el signo de la ranura, que es una depresión que se observa en el sitio de los tendones y ligamentos. Puede acompañarse de eosinofilia, hipergammaglobulinemia, elevación de la eritrosedimentación, trombocitopenia y anemia hemolítica, Onajin y colaboradores realizaron un estudio comparativo de 27 casos, 16 con diagnóstico de fascitis eosinofílica y 11 de morfea profunda y entre sus resultados se indicó que es más sugerente de fascitis eosinofílica la existencia de eosinófilos en plasma y fascia y la disminución de tinción de CD34 que de morfea profunda.[1,17]

El diagnóstico diferencial incluye: vitíligo, liquen escleroso y atrófico, micosis fungoide hipopigmentada, pitiriasis versicolor, hipopigmentación posinflamatoria, síndrome de piel dura, entre otras. Todas estas enfermedades, junto con la morfea, muestran lesiones hipopigmentadas, por lo que al observar estas lesiones deben descartarse todos los diagnósticos mencionados.[1,18]

La duración de la enfermedad es de tres a cinco años en promedio, las recurrencias son poco frecuentes. El tratamiento no está estandarizado, ya que, hasta la fecha, no existe ningún tratamiento completamente eficaz. El tratamiento se dirige a ambas fases de la enfermedad, en la fase activa se busca disminuir la progresión de la enfermedad y en la fase inactiva prevenir nuevos brotes.[5,19]

Existen tratamientos tópicos, físicos y sistémicos. Entre los tratamientos tópicos, uno de los más prescritos es el tacrolimus, se cree que es útil por su papel inmunomodulador y antiinflamatorio. Existen varios estudios en los que se comprobó la eficacia del tacrolimus al 0.1%, mostrando mejoría en la mayoría de los pacien-

tes de hasta el 70% de las lesiones; sin embargo, los pacientes con placas gruesas tuvieron menor respuesta. Otro medicamento tópico prescrito es el calcipotriol, solo o combinado con betametasona, con respuesta variable. Este último no ha mostrado eficacia como tratamiento sistémico. El imiquimod tópico para disminuir la induración y el eritema ha funcionado en algunos estudios controlados y su aplicación como tratamiento contra esta enfermedad es controvertido.[5,19,20]

En el tratamiento sistémico pueden prescribirse esteroides en las formas graves de la enfermedad. El metotrexato es un medicamento útil; sin embargo, aún se desconoce el mecanismo por el cual alivia los síntomas de la enfermedad y puede administrarse en combinación con esteroides orales, como se realizó en nuestro paciente, que respondió favorablemente a esta combinación de medicamentos. El micofenolato de mofetilo es un inhibidor selectivo de la síntesis de *novo* de purinas, que alivia los síntomas de la enfermedad al inhibir la proliferación de linfocitos.[5,21]

La fototerapia UVA es un tratamiento efectivo en todas las etapas de la morfea; sin embargo, algunos autores reportan altas tasas de recurrencia cuando se prescribe este tratamiento. Recientemente se han administrado productos biológicos, como infliximab, imatinib y abatacept. Adeeb y su grupo reportan alivio completo de los síntomas de tres pacientes en tratamiento con abatacept 10 mg/kg al día; sin embargo, varios autores refieren que aún se necesita más investigación en este ámbito.[5,11,14,22]

La mejoría clínica es difícil de evaluar, recientemente se validaron dos sistemas de puntuación llamados *Localized Sclerodermia Sklin Severity Index* (LoSSI) y *Sclerodermia Skin Damage Index* (LoSDI), que deben utilizarse en conjunto para obtener resultados más precisos. Igualmente se ha utilizado el ultrasonido para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad, obteniendo buenos resultados. La resonancia magnética también se ha propuesto cómo método de seguimiento; sin embargo, por su poca disponibilidad y alto costo, se ha preferido el ultrasonido.[9,12,14]

La supervivencia de los pacientes con morfea profunda es igual a la de la población general. Su importancia para el diagnóstico y tratamiento radica en las secuelas que padece el paciente y pueden afectarlo física y emocionalmente.[11,12]

CONCLUSIONES

Se comunicó el caso de un paciente masculino en la sexta década de la vida, en quien se confirmó el diagnóstico de morfea profunda con las características clínicas e histológicas de esta enfermedad, a quien se trató con metotrexato y prednisona y de forma tópica con tacrolimus con buena respuesta clínica.

Esta variedad de morfea es una afección rara y por esto es poco reconocida; sin embargo, debe detectarse a tiempo, ya que las secuelas del paciente pueden afectarlo física y emocionalmente. El abordaje de esta enfermedad debe ser multifactorial, sin olvidar las secuelas psicológicas que puede provocar.

El tratamiento siempre debe ser individualizado, buscando el que ofrezca mayores beneficios y mitigue los síntomas que la enfermedad pueda provocar.

REFERENCIAS

1. Strickler A, Gallo S, Jaramillo P, de Toro G. Morfea o eslcerodermia localizada juvenil, caso clínico. Rev Chilena Pediatr 2016; 87 (4): 279-83. DOI: 10.1016/j.rchipe.2016.01.013
2. Fernández-Rodríguez AM, Gandia Martínez M, Navas García N. Morfea generalizada unilateral: un caso y revisión de la literatura. Reumatol Clin 2011; 7 (6): 404-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.01.004.

3. Moreno-Ajona D, Moreno-Artero E, García de Eulate MR, Irimia P, España A. Facial solitary morphea profunda presenting with painful trigeminal neuropathy: A case report. Cephalalgia 2019; 39 (4): 564-8. doi: 10.1177/0333102418801580.
4. Wlodek C, Korendowych E, McHugh N, Lovell CR. Morphoea profunda and its relationship to eosinophilic fasciitis. Clin Exp Dermatol 2018; 43 (3): 306-10. doi: 10.1111/ced.13353.
5. Gaviria CM, Jiménez SB, Gutiérrez J. Morfea o esclerodermia localizada. Rev Asoc Colomb Dermatología 2014; 22 (2): 126-40.
6. Aranegui B, Jiménez J. Morphea in childhood: An update. Actas Dermosifiliogr 2017; 109 (4): 312-22. doi: 10.1016/j.ad.2017.06.021.
7. Fett N, Werth VP. Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2011; 64 (0): 217-28. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
8. Ohata C, Yasunaga M, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Nodular morphea (NM): Report of a case of concurrent NM and morphea profunda associated with limited type systemic sclerosis, and overview and definition for NM. Eur J Dermatology 2013; 23 (1): 87-93. doi: 10.1684/ejd.2012.1893.
9. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts of skin and systemic manifestations. Clin Dermatol 2018; 36 (4): 475-86. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
10. Rebollo N, Vega ME, Villaseñor P, García M. Mayor histocompatibility complex class II (HLA-DR) is associated with morphea and systemic sclerosis patients. Asia-Pacific J Blood Types Genes 2018; 2 (3): 165-70. DOI:10.46701/APJBG.2018032018124.
11. Rebollo N, Gutiérrez D, Fonte V, Vega E. Morfea, una revisión. DCMQ 2007; 5 (4): 224-33.
12. Touloei K, Wiener A, Glick BP. Solitary morphea profunda following trauma sustained in an automobile accident. Cutis 2015; 95 (1): 32-6.
13. Ogawa T, Okiyama N, Takamuki R, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Fujimoto M. Juvenile case of multiple morphea profunda resulting in joint contracture that was successfully treated with cyclosporin A: A case report and review of the published works. J Dermatol 2019; 46 (4): 354-357. doi: 10.1111/1346-8138.14801.
14. Gutierrez D, Peterson EL, Kim RH, Franks Jr AG, I Lo Sicco K. Eosinophilic fasciitis with concomitant morphea profunda treated with intravenous immunoglobulin. Clin Rheumatol 2021; 27 (8S): S500-S501. doi: 10.1097/RHU.0000000000001158.
15. Budamakuntla L, Malvankar D. Extensive morphea profunda with autoantibodies and benign tumors: a rare case report. Indian Dermatol Online J 2012; 3 (3): 208-10. doi: 10.4103/2229-5178.101823.
16. Hsieh M, Shown-Tokoro S, Ugajin T, Takeshi-Namiki T, Miura K, Yokozeki H. Ultrasonography as an auxiliary diagnostic tool for morphea profunda: A case report. J Dermatol 2019; 46 (7): 626-630. doi: 10.1111/1346-8138.14922.
17. Onajin O, Wieland CN, Peters MS, Lohse CM, Lehman JS. Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: A comparative study of 27 cases. J Am Acad Dermatol 2018; 78 (1): 121-128. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.148.
18. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. Gac Med Mex 2019; 155 (0): 522-31. DOI: 10.24875/GMM.18004288
19. Bielsa I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. Actas Dermosifiliogr 2013; 104 (8): 654-66. DOI: 10.1016/j.ad.2012.10.003.
20. Fett N, Werth VP. Update on morphea: Part II. Outcome measures and treatment. J Am Acad Dermatol 2011; 64 (0): 231-42. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.046.
21. De la Fuente-Laso P, González-García J, Castaño-Rivero A, Gonzalvo-Rodríguez P, Rodríguez-Díaz E, Vázquez-Osorio I. Morfea profunda solitaria. Una forma infrecuente de esclerodermia localizada en la infancia. Caso clínico. Arch Argent Pediatr 2019; 117 (2): e137-e141.
22. Adeeb F, Anjum S, Hodnett P, Kashif A, Brady M, Morrissey S, Devlin J, Duncan-Fraser A. Early- and late-stage morphea subtypes with deep tissue involvement is treatable with abatacept (Orencia). Semin Arthritis Rheum 2017; 46 (6): 775-781. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.018.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 708-713.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4237

Síndrome de Kartagener

Kartagener's syndrome.

Juanita Carrillo-Castro,[1] Diego F García-Bohórquez,[1] Javier E Fajardo-Rivero[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La discinesia ciliar primaria es una enfermedad rara caracterizada por la disfunción de la motilidad ciliar con un amplio patrón clínico que incluye el síndrome de Kartagener consistente en sinusitis crónica, bronquiectasias y situs inversus.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 19 años de edad, diagnosticado en la etapa neonatal y conocido por el servicio de neumología de un hospital del nororiente colombiano; con síntomas respiratorios severos y múltiples comorbilidades que lo han llevado a constantes ingresos hospitalarios y han motivado una intervención multidiscilinaria con el objetivo de disminuir el efecto de su enfermedad.

CONCLUSIONES: La aproximación diagnóstica de la discinesia ciliar primaria se realiza bajo criterio clínico y radiológico; si es necesario se agregan pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. No existe tratamiento específico contra esta enfermedad. El caso descrito permite explorar estrategias terapéuticas que sirvan de soporte para casos futuros de discinesia ciliar primaria, encaminados a mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Discinesia; síndrome de Kartagener; situs inversus; bronquiectasias.

ABSTRACT

BACKGROUND: Primary ciliary dyskinesia is a rare disease that causes ciliary motility dysfunction with a clinical pattern that includes Kartagener's syndrome, consisting of chronic sinusitis, bronchiectasis and situs inversus.

CLINICAL CASE: A 19-year-old male patient, diagnosed in his neonatal stage, which is known by the pulmonology department of a hospital in northeastern Colombia; with severe respiratory symptoms and multiple comorbidities that have led to constant hospital admissions and motivated a multidisciplinary intervention in order to lessen the impact of the disease.

CONCLUSIONS: The approximate diagnosis is performed under clinical and radiological criteria, if necessary, tests are done to complement and confirm the diagnosis. There are no specific treatments for this disease. The case described allows us to explore therapeutic strategies that support future cases, aimed at improving prognosis and quality of life.

KEYWORDS: Dyskinesia; Kartagener syndrome; Situs inversus; Bronchiectasis.

[1] Estudiante de medicina.
[2] Médico neumólogo, Hospital Universitario de Santander, Cuidados respiratorios integrales.
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 4 de mayo 2020

Aceptado: 13 de julio 2020

Correspondencia
Juanita Carrillo Castro
juanitacc1@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Castro J, García-Bohórquez DF, Fajardo-Rivero JE. Síndrome de Kartagener. Med Int Méx 2022; 38 (3): 708-713.

ANTECEDENTES

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad infrecuente que afecta a 1 por cada 10,000 a 20,000 individuos, tiene origen autosómico recesivo. Puede manifestar no una tríada consistente en sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus*. Las características clínicas no patognomónicas hacen que por lo general sea subdiagnosticada o diagnosticada tardíamente. Además, con frecuencia se asocia con otras disfunciones orgánicas. En la actualidad no existen terapias farmacológicas específicas contra la discinesia ciliar primaria, habiendo discrepancias en el manejo médico.[1,2,3]

Comunicamos el caso de un paciente con discinesia ciliar primaria diagnosticado en su etapa neonatal, con múltiples comorbilidades que lo han llevado a constantes ingresos hospitalarios y motivaron una intervención multidisciplinaria con el fin de disminuir el efecto de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años de edad, producto de la relación entre parientes en cuarto grado de consanguinidad, sin antecedentes familiares hereditarios de importancia. Ingresó a consulta en compañía de su madre. Conocido por el servicio de neumología del Hospital Universitario de Santander, Colombia.

Fue diagnosticado a los tres días de vida con discinesia ciliar primaria y *situs inversus* total. Durante su infancia tuvo múltiples episodios de neumonía que requerían frecuentes ingresos hospitalarios y padeció sinusitis crónica. A los 14 años se le realizó lobectomía del lóbulo inferior y parte del lóbulo medio del pulmón derecho por bronquiectasias e infecciones de repetición; posterior a ello, el paciente refirió mejoría clínica con disminución de los síntomas respiratorios durante tres años. A partir del cuarto año posoperatorio, retornaron los síntomas respiratorios, que lo llevan a tener seis hospitalizaciones por neumonía. Al siguiente año, las infecciones de las vías respiratorias aumentaron en frecuencia y duración, llevando a un promedio de nueve hospitalizaciones en el año, cuya última estancia hospitalaria fue de ocho días, que ocurrió tres meses antes de la consulta.

En la actualidad el paciente recibe manejo farmacológico con N-acetilcisteína, beclometasona y bromuro de ipratropio como terapia de rescate ante exacerbaciones y desde hacía ocho meses con oxígeno suplementario permanente a 3 L/minuto.

Reside en zona rural del municipio de Girón, departamento de Santander, Colombia. Vivienda de piso de tabla y paredes de barro. Estaba expuesto a animales domésticos y de granja, polen, material particulado y humo de combustión de biomasa. Negó nexo epidemiológico con personas con tuberculosis.

En la revisión por sistemas el paciente refirió episodios de estreñimiento cuatro meses antes de la consulta, categoría Bristol 1 y 2; automedicado con laxante natural, evidenciando mejoría parcial. El acompañante refirió que el paciente siempre ha mantenido un peso por debajo del normal.

Al examen físico se encontró al paciente alerta, reactivo, con uso de dispositivo portátil de oxígeno suplementario, con juicio y demás funciones mentales superiores de una persona de menor edad. Al momento de la consulta tenía presión arterial de 98/67 mmHg, frecuencia cardiaca de 86 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno de 99% con oxígeno a 3 L/min. El paciente pesaba 45 kg con IMC de 13.58, clasificado como delgadez severa.

A la inspección, se observó al paciente con aspecto caquéxico, cicatriz subescapular derecha de lobectomía, escoliosis de vértebras lumbares (**Figura 1**) e hipocratismo digital. A la percusión, se apreció hiperresonancia en la base pulmonar derecha y matidez en la base pulmonar izquierda, a la auscultación pulmonar, crépitos y roncus de predominio en la base pulmonar izquierda, sin otros hallazgos positivos. La tomografía axial computada (TAC) de tórax evidenció figura de tórax en campana, *situs inversus*, engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias saculares y cilíndricas de predominio en el lóbulo inferior izquierdo (**Figura 2**). La TAC de senos paranasales mostró existencia de material mucoide compatible con sinusitis en el seno maxilar derecho y celdillas etmoidales derechas. **Figura 3**

DISCUSIÓN

La discinesia ciliar primaria se caracteriza por disfunción en la motilidad ciliar.[1] Inicialmente se describió una tríada caracterizada por sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus*, la cual posteriormente se asoció con infecciones recurrentes de las vías respiratorias; configurando así el llamado síndrome de Kartagener.[2] Con el desarrollo de la microscopia electrónica se descubrieron alteraciones funcionales y estructurales ciliares que definen la discinesia

Figura 1. Aspecto caquéxico, escoliosis de vértebras lumbares y cicatriz quirúrgica en la zona subescapular derecha.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4237

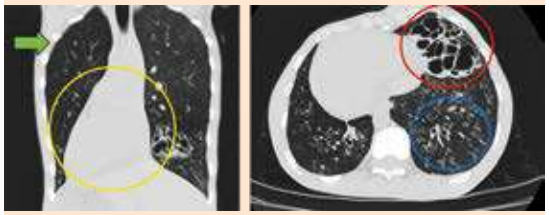

Figura 2. Tomografía axial computada simple de tórax. Se evidencia tórax en campana (flecha verde), *situs inversus* (círculo amarillo), cúmulo de bronquiectasias saculares (círculo rojo) y cilíndricas (círculo azul) en el lóbulo inferior izquierdo.

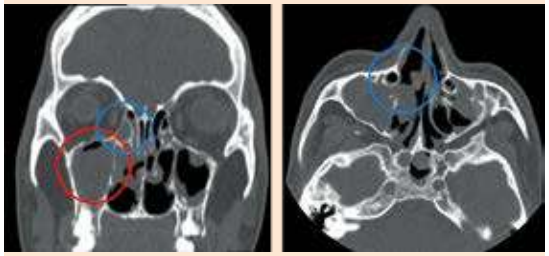

Figura 3. Tomografía axial computada de senos paranasales. Sinusitis de seno maxilar derecho (círculo rojo) y de celdillas etmoidales derechas (círculo azul).

ciliar primaria, que debe distinguirse de otras anomalías ciliares secundarias provocadas por procesos inflamatorios e infecciosos.[1] El paciente descrito ha manifestado esta tríada desde la edad neonatal, por lo que podrían descartarse procesos inflamatorios o infecciosos como causa de la afección ciliar.

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad rara[3] y la mayoría de los casos exhiben un patrón de herencia autosómico recesivo,[1] como en este caso, donde está bien documentado el antecedente de consanguinidad parental. Sin embargo, en Colombia no hay datos de la casuística de esta enfermedad y la prevalencia suele estar subestimada debido al desconocimiento por parte del personal de salud y la dificultad de acceder a las pruebas necesarias para confirmar el diagnóstico.[4] A esto se suma que los síntomas no son patognomónicos de la discinesia ciliar primaria y son similares a los de otras afecciones más comunes de las vías respiratorias, lo que conlleva al diagnóstico tardío. En este caso, el paciente tuvo un diagnóstico temprano, realizado a los tres días de nacido.

Los cilios forman parte de un gran número de sistemas y órganos con variedad de funciones. Debido a esto, Carceller y su grupo describen que la disfunción ciliar puede correlacionarse con diversas condiciones y enfermedades, como la discinesia ciliar primaria, hidrocefalia congénita, retraso mental y enfermedades congénitas cardiacas, como el *situs inversus*, que está presente en el 50% de los pacientes con discinesia ciliar primaria.[5]

Las manifestaciones clínicas pueden variar según los diferentes grupos etarios.[6,7] En el caso clínico comunicado se identificaron signos y síntomas concordantes con lo reportado en la bibliografía por diferentes autores, como obstrucción nasal persistente, sinusitis, rinorrea crónica, alteración de la motilidad intestinal, retraso mental, afectación de las vías respiratorias inferiores, como episodios repetitivos de neumonía, bronquiectasias de distribución bilateral y de lóbulos inferiores.[1]

Asimismo, la discinesia ciliar primaria se ha asociado con otras condiciones que, aunque no coexisten en el paciente, es importante indagar y descartar, entre las que están la enfermedad poliquística renal y hepática, atresia biliar, enfermedad esofágica compleja y degeneración de la retina.[8] Algunos pacientes de sexo masculino cursan con infertilidad como consecuencia de una posible disfunción estructural del flagelo

de los espermatozoides.[9] Sin embargo, en el caso comunicado no puede confirmarse esta alteración porque no se han realizado pruebas de función espermática.

El diagnóstico de la discinesia ciliar primaria se establece fundamentalmente mediante evaluación clínica y radiográfica. En los casos en que se carece de las manifestaciones clínicas clásicas, pueden usarse diferentes tipos de pruebas para confirmar el diagnóstico, entre las cuales se incluyen el óxido nítrico nasal, análisis de video-microscopia de alta velocidad y microscopia electrónica de transmisión.[10,11] En el caso expuesto, el paciente tenía las manifestaciones típicas de la enfermedad que permitieron el diagnóstico mediante evaluación clínica e imágenes radiográficas.

En la actualidad no existe una estrategia terapéutica específica contra la discinesia ciliar primaria, por tanto, se adoptan las estrategias utilizadas en condiciones respiratorias con síntomas similares, como en el caso de la fibrosis quística.[12] La base del tratamiento estará encaminada hacia técnicas que garanticen la limpieza de la vía aérea mediante terapia respiratoria, drenaje postural, eliminación de la exposición a desencadenantes inflamatorios y agentes nocivos.[1,12] El contacto del paciente con ciertos agentes medioambientales, como polen, animales de granja, material particulado, entre otros, ha favorecido las frecuentes exacerbaciones respiratorias.

En el caso del paciente, debido a sus síntomas bronco-obstructivos con predominio de sibilancias, se enfocó el tratamiento mediante movilización de secreciones, por lo que inicialmente se le administró agonista beta 2 con el que mejoró clínicamente y logró una importante reducción de las sibilancias. Sin embargo, tuvo efectos adversos, por lo que el tratamiento se suspendió y se inició manejo con anticolinérgicos.

Los pacientes con discinesia ciliar primaria deben asistir a controles de rutina (mínimo dos a cuatro visitas al año),[12] en los que es de gran ayuda la realización de cultivos de esputo y orofaríngeos con el objetivo de orientar y prescribir un manejo antibiótico adecuado en el caso de infecciones de las vías respiratorias. A este paciente se le han realizado periódicamente con el fin de identificar la existencia de *Pseudomonas aeruginosa* colonizante, que se asocia con deterioro de la función pulmonar y aumento de la mortalidad.[13] Asimismo y concordante con la bibliografía, el paciente recibió vacunación contra influenza y neumococo.[1,12]

El manejo profiláctico antibiótico no está indicado para disminuir las infecciones respiratorias en la discinesia ciliar primaria, ni en enfermedades similares, como la fibrosis quística. Sin embargo, en este paciente se indicó tratamiento con azitromicina durante un periodo de seis meses como medida antiinflamatoria y con el fin de reducir la afinidad de los microorganismos al epitelio respiratorio. Altenburg y colaboradores y Serisier y su grupo demostraron que la administración de azitromicina o eritromicina tomada durante 6 a 12 meses condujo a la disminución significativa de las tasas de exacerbaciones en pacientes con bronquiectasias en enfermedades diferentes a fibrosis quística.[14,15]

Debe hacerse seguimiento de las manifestaciones extrapulmonares, como la otitis media recurrente y la sinusitis aguda o crónica,[16] esta última identificada en el paciente y en manejo con lavados nasales e inhalaciones con suero hipertónico.

La supervivencia de los pacientes que cursan con discinesia ciliar primaria es de 25 años y está influida por: infecciones recurrentes, insuficiencia respiratoria, hospitalizaciones frecuentes, desnutrición, entre otras, aspectos destacables en este caso.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4237

CONCLUSIONES

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico depende del juicio clínico, evaluación de imágenes y algunos otros exámenes confirmatorios de laboratorio. El diagnóstico temprano es clave para poner a disposición del paciente diferentes opciones de manejo. A pesar de que actualmente no existe un tratamiento específico y definitivo contra la discinesia ciliar primaria, el caso descrito permite explorar estrategias terapéuticas que sirvan de soporte para casos futuros de discinesia ciliar primaria, encaminados a mejorar su pronóstico y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol 2016; 51 (2): 115-132. doi: 10.1002/ppul.23304.
2. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia: Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188 (8): 913-922. doi: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
3. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J 2010; 36 (6): 1248-1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010
4. Popatia R, Haver K, Casey A. Primary ciliary dyskinesia: An update on new diagnostic modalities and review of the literature. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2014; 27 (2): 51-59. doi: 10.1089/ped.2013.0314.
5. Carceller MA, Mata M, Milara X, Cortijo J. *Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías*. Acta Otorrinolaringol Esp 2010; 61 (2): 149-159. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2009.01.013.
6. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. Front Pediatr 2017; 5: 135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
7. Mullowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. Pediatrics 2014; 134 (6): 1160-1166. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
8. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, Lucas JS, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2016; 48 (4): 1081-1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
9. Yan-Wei S, Ding L, Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. Asian J Androl 2014; 16 (1): 101-106. doi: 10.4103/1008-682X.122192.
10. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2016; 49 (1). DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
11. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2012; 40 (4): 1024-1032. doi: 10.1183/09031936.00176111.
12. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child 2014; 99: 850-856. doi: 10.1136/archdischild-2013-304831.
13. Rogers GB, Carroll MP, Zain NM, Bruce KD, et al. Complexity, temporal stability, and clinical correlates of airway bacterial community composition in primary ciliary dyskinesia. J Clin Microbiol 2013; 51 (12): 4029-4035. doi: 10.1128/JCM.02164-13.
14. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA 2013; 309 (12): 1251-1259. DOI:10.1001/jama.2013.1937.
15. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. JAMA 2013; 309 (12): 1260-1267. doi:10.1001/jama.2013.2290.
16. Prulière-Escabasse V, Coste A, Chauvin P, Fauroux B, et al. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136 (11): 1121-1126. doi: 10.1001/archoto.2010.183.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 714-717.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4262

Pericarditis purulenta causada por *Actinomyces odontolyticus* en un paciente nonagenario

Purulent pericarditis caused by *Actinomyces odontolyticus* in a nonagenarian patient.

Noel Roig-Marín,[1] Pablo Roig-Rico,[1,2] Francisco Jover-Díaz[1,2]

Resumen

ANTECEDENTES: La pericarditis purulenta es una enfermedad infrecuente cuya causa más común es *S. pneumoniae* y *S. aureus*. *Actinomyces odontolyticus* es un patógeno raro en infecciones invasivas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 92 años que padeció una pericarditis purulenta debido a *A. odontolyticus*, lo que condujo a taponamiento cardiaco.

CONCLUSIONES: Nuestro paciente es el cuarto caso descrito de *A. odontolyticus* pericárdico, pero el primero que es nonagenario. La inmunosupresión y la coexistencia de foco dental son factores asociados. A pesar de las altas tasas de mortalidad asociadas con *Actinomyces odontolyticus*, este paciente nonagenario, el más anciano citado en la bibliografía, tuvo una evolución favorable.

PALABRAS CLAVE: *Actinomyces*; pericarditis; nonagenario; taponamiento cardiaco.

Abstract

BACKGROUND: Purulent pericarditis is an infrequent disease whose most common cause is *S. pneumoniae* and *S. aureus*. *Actinomyces odontolyticus* is a rare pathogen in invasive infections.

CLINICAL CASE: A 92-year-old man who developed purulent pericarditis due to *A. odontolyticus*, which led to cardiac tamponade.

CONCLUSIONS: Our patient is the fourth reported case of pericardial *A. odontolyticus*, but the first one who is nonagenarian. Immunosuppression and dental focus are associated factors. Despite the high mortality rates associated with *Actinomyces odontolyticus*, this nonagenarian patient, the oldest in the literature, had a favorable evolution.

KEYWORDS: *Actinomyces*; Pericarditis; Nonagenarian; Cardiac tamponade.

[1] Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante, España.
[2] Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna - Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, España. Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España.

Recibido: 11 de mayo 2020

Aceptado: 13 de julio 2020

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

Este artículo debe citarse como: Roig-Marín M, Roig-Rico P, Jover-Díaz F. Pericarditis purulenta causada por *Actinomyces odontolyticus* en un paciente nonagenario. Med Int Méx 2022; 38 (3): 714-717.

ANTECEDENTES

La incidencia de pericarditis purulenta es insignificante y ha disminuido en los últimos años debido a la administración de antibióticos actuales.[1] El abuso crónico de alcohol y la inmunosupresión son factores de riesgo asociados con la aparición de pericarditis purulenta.[2]

La causa bacteriana más común es *S. pneumoniae* y *S. aureus*.[2] La pericarditis purulenta por *Actinomyces odontolyticus* se ha descrito en la bibliografía solo tres veces.[2,3,4] Comunicamos el primer caso de pericarditis purulenta debido a *A. odontolyticus* en un paciente nonagenario.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 92 años, portador de marcapasos por disfunción nodal con FA anticoagulada, acudió a Urgencias por empeoramiento de disnea basal hasta hacerse de esfuerzos mínimos acompañada de un cuadro de dolor centrotorácico opresivo. Refirió cuadro catarral asociado, con tos sin expectoración. Era diabético, hipertenso, dislipidémico. Padecía una neumopatía crónica por exposición a pinturas de autor. En 2003 tuvo cáncer de próstata que fue tratado con radioterapia.

Auscultación pulmonar: hipoventilación global. Analítica: 14,000 leucocitos unidades/mm^3. Proteína C reactiva de 4.12 mg/dL. Troponinas < 0.017 ng/mL, CPK 1.5 mmol/L. Los hemocultivos fueron negativos.

La radiografía de tórax mostró cardiomegalia, sin infiltrados ni condensaciones. El electrocardiograma evidenció microvoltajes a ritmo de 110 latidos por minuto con BRIHH (**Figura 1**). La ecocardiografía reflejó derrame pericárdico severo de predominio lateral, inferior y posterior. La tomografía axial computada toracoabdominal mostró importante derrame pericárdico hipodenso con diámetro axial máximo de 4.1 cm en la pared lateral inferior del ventrículo izquierdo, además de leve derrame pleural bilateral con atelectasias pasivas basales bilaterales. **Figura 2**

Se le realizó pericardiocentesis con un líquido con concentración de 26,030 leucocitos unidades/mm^3 con un 78.8% de polimorfonucleares. Se cultivó el líquido pericárdico, lo que identificó *Actinomyces odontolyticus*. El patógeno era resistente a ciprofloxacino, pero sensible a la penicilina, cefuroxima, cefotaxima, ampicilina, eritromicina, gentamicina, clindamicina y cotrimoxazol. El paciente fue tratado con 2 g de ceftriaxona vía IV, con importante mejoría de la clínica, pasando posteriormente a la UHD para completar seis semanas de tratamiento.

El diagnóstico fue de pericarditis con taponamiento cardiaco secundario a infección por *Actinomyces odontolyticus*. La ortopantomografía descartó foco odontógeno séptico.

DISCUSIÓN

Actinomyces odontolyticus como agente causante de enfermedad invasiva se ha informado en rara ocasión[2] y produce síntomas de neumonía o abscesos pulmonares.[3] Se cree que se relaciona con la inmunosupresión y la existencia de un foco infeccioso dental.[2] Sin embargo, nuestro paciente era inmunocompetente y sin afectación dental, tal como describieron Mack y su grupo[2] y Litwin y colaboradores.[3]

Los pacientes descritos eran hombres más jóvenes que el nuestro: 68[3] y 61 años;[2] el último caso era una mujer de 52 años con un foco infeccioso dental;[4] los otros dos no lo tenían. Nuestro paciente es el cuarto caso reportado de *A. odontolyticus* pericárdico, pero el primero que es nonagenario y el más anciano descrito en la bibliografía.

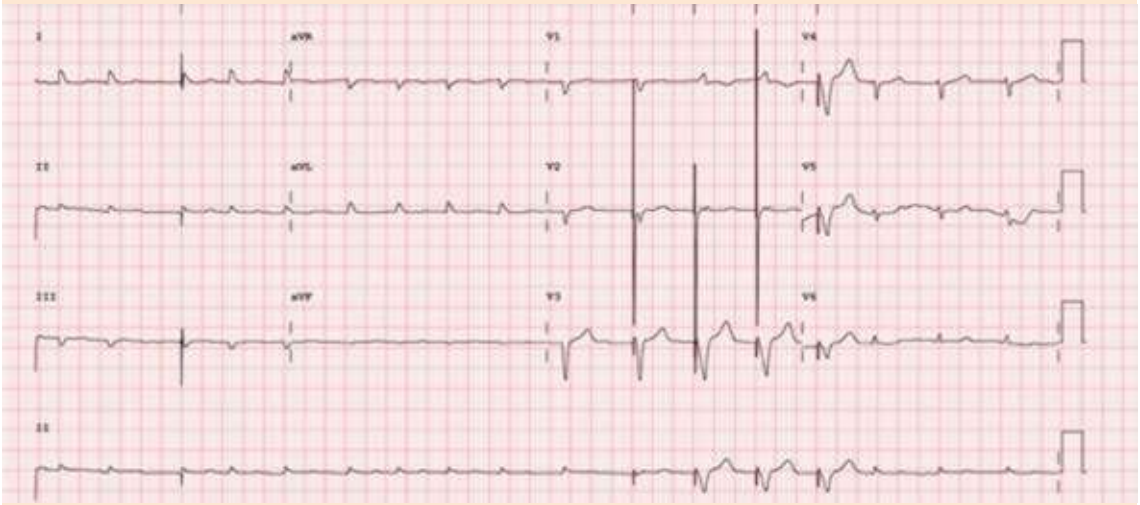

Figura 1. El electrocardiograma muestra microvoltajes, taquicardia, alternancia eléctrica y bloqueo de la rama izquierda.

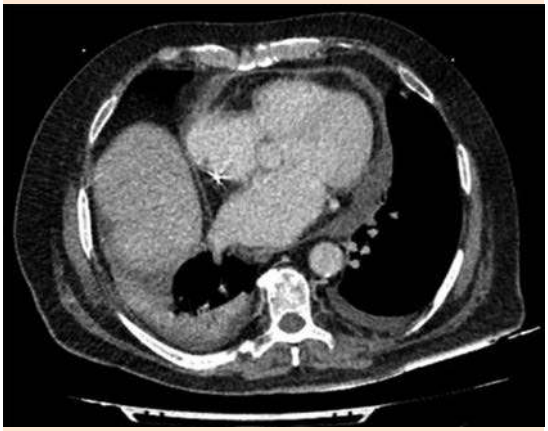

Figura 2. Tomografía computada de tórax que muestra taponamiento cardiaco.

El tratamiento clásico de elección es la penicilina G intravenosa a dosis altas, aunque la ceftriaxona ha mostrado utilidad, especialmente por la comodidad de administrarlo en una sola dosis.[3]

La evolución de nuestro paciente fue satisfactoria, como en los casos publicados por Litwin y su grupo[3] y Broly y colaboradores,[4] requiriendo tratamiento antibiótico y pericardiocentesis obligada en estas situaciones. Sin embargo, el paciente del caso comunicado por Mack y su grupo[2] falleció, aunque el tratamiento antibiótico fue el adecuado y también se realizó pericardiocentesis.[2]

En un estudio retrospectivo de 20 años de pericarditis bacteriana se observó una mortalidad del 40% a pesar del tratamiento, sin éste puede llegar al 100%.[5] Así que es destacable que, a pesar de las altas tasas de mortalidad, la evolución de nuestro paciente nonagenario haya sido favorable.

REFERENCIAS

1. Kanwal A, Avgeropoulos D, Kaplan J, Saini A. Idiopathic purulent pericarditis: A rare diagnosis. Am J Case Rep 2020; 21: 1. doi: 10.12659/AJCR.921633.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4262

2. Mack R, Slicker K, Ghamande S, Surani S. Actinomyces odontolyticus: Rare etiology for purulent pericarditis. Case Rep Med 2014; 2014: 1-3. https://doi.org/10.1155/2014/734925.
3. Litwin K, Jadbabaie F, Villanueva M. Case of pleuropericardial disease caused by Actinomyces odontolyticus that resulted in cardiac tamponade. Clin Infect Dis 1999; 29 (1): 219-20. doi: 10.1086/520169.
4. Broly E, Risse J, Maschino F, Wahl D. Cardiac tamponade due to actinomyces odontolyticus originating from a dentigerous cyst. J Oral and Maxillofac Surg 2016; 74 (12): 2453-6. doi: 10.1016/j.joms.2016.05.014.
5. Sagristà-Sauleda J, Barrabés A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: Review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (6): 1661-5.

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 (3): 718-721.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4342

Enfermedad de Madelung

Madelung's disease.

Milena Brigitte Agudelo-Sanabria,[1] Edward Jassir Rozo-Ortiz,[1,2] Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez[1]

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Madelung también se conoce como lipomatosis simétrica múltiple, lipomatosis simétrica benigna y síndrome de Launois-Bensaude. Es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la acumulación progresiva, excesiva y simétrica de tejido adiposo en la capa subcutánea.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 58 años de edad con cuadro clínico de 8 meses de evolución que consistía en la aparición de masas en diferentes partes del cuerpo y aumento considerable en el tamaño de la región glútea. Tenía antecedentes de alcoholismo crónico. Al examen físico se observaron acumulaciones de consistencia suave y no dolorosa a la palpación en la cara externa de los brazos y el abdomen, también se evidenció aumento en el tamaño de las nalgas con características grasas con leve dolor a la palpación. La biopsia confirmó la existencia de tejido adiposo en las lesiones y descartó infiltración tumoral, confirmando así el diagnóstico de síndrome de Madelung.

CONCLUSIONES: El síndrome de Madelung es una enfermedad de baja prevalencia, que se asocia con factores de riesgo modificables y no modificables, entre estos últimos, el paciente del caso comunicado estaba expuesto al alcoholismo. Se trataba de un paciente con características fenotípicas del síndrome de Madelung, en el que se descartaron otros probables diagnósticos diferenciales; el diagnóstico se confirmó mediante el estudio histopatológico.

PALABRAS CLAVE: Lipomatosis simétrica múltiple; síndrome de Launois-Bensaude; adipocitos; tejido adiposo.

Abstract

BACKGROUND: Madelung's disease is also known as multiple symmetric lipomatosis, benign symmetric lipomatosis, and Launois-Bensaude syndrome. It is a rare disorder characterized by a progressive, excessive and symmetrical accumulation of adipose tissue in the subcutaneous layer.

CLINICAL CASE: A 58-year-old male with an 8-month evolution clinical picture consisting of the appearance of masses in different parts of the body and a considerable increase in the size of the gluteal region. He had a history of chronic alcoholism. On physical examination, accumulations of a smooth and painless consistency were observed on palpation on the external face of the arms and abdomen, and an increase in the size of the buttocks with fatty characteristics with a level of pain on palpation was also evident. The biopsy confirmed the presence of adipose tissue in the lesions and ruled out tumor infiltration, thus confirming Madelung's syndrome.

CONCLUSIONS: Madelung's syndrome is a low prevalence disease, which is associated with modifiable and non-modifiable risk factors, within the latter the patient in the case presented was exposed to alcoholism. This is a patient with phenotypic characteristics of Madelung syndrome, from whom other probable differential diagnoses were downloaded and diagnosis was confirmed by histopathological study.

KEYWORDS: Lipomatosis, multiple symmetrical; Launois-Bensaude syndrome; Adipocytes; Adipose tissue.

[1] Facultad de Ciencias de la Salud, programa de medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.
[2] Departamento de medicina interna, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia.

Recibido: 29 de mayo 2020

Aceptado: 21 de septiembre 2021

Correspondencia
Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Agudelo-Sanabria MB, Rozo-Ortiz EJ, Vargas-Rodríguez LJ. Enfermedad de Madelung. Med Int Méx 2022; 38 (3): 718-721.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Madelung también se conoce como lipomatosis simétrica múltiple, lipomatosis simétrica benigna y síndrome de Launois-Bensaude.[1,2] Es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la acumulación progresiva, excesiva y simétrica de tejido adiposo en la capa subcutánea, lo que da a los pacientes una apariencia peculiar.[3,4]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años, quien consultó por padecer un cuadro clínico de 8 meses de evolución que consistía en la aparición de masas en diferentes partes del cuerpo y aumento considerable en el tamaño de la región glútea. Entre los antecedentes el paciente refirió antecedente de alcoholismo crónico desde los 22 años. Al examen físico tenía signos vitales normales, se encontraba alerta, orientado, con desviación del tabique nasal, múltiples masas móviles, lóbulos de consistencia suave y no dolorosa a la palpación en la cara externa de los brazos y el abdomen, también se evidenció aumento en el tamaño de las nalgas con características grasas con leve dolor a la palpación (**Figura 1**). El resto del examen fue normal.

Los estudios paraclínicos mostraron hipercolesterolemia (280 mg/dL), hipertrigliceridemia (300 mg/dL), LDL 105.2 mg/dL, VIH negativo, con reporte de función tiroidea y cortisol normal. La biopsia de tejido blando confirmó hiperplasia del tejido adiposo y descartó infiltración tumoral, confirmando que el paciente cursaba con la enfermedad de Madelung del fenotipo II.

Ante esto se le comentó al paciente que se beneficiaba de una lipectomía; sin embargo, una vez que se le explicó toda la situación, decidió que no aceptaba la realización de ningún procedimiento quirúrgico. Por lo que se decidió hacer seguimiento al paciente cada tres meses, con lo cual se ha mantenido estable.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Madelung afecta a los hombres con mayor frecuencia (la proporción de hombres a mujeres varía de 15/1 a 30/1) y generalmente se diagnostica a la edad de 30 a 70 años. Se ha informado que la incidencia es tan alta como 1 en 25,000 hombres. El fenotipo de la enfermedad diagnosticado con mayor frecuencia es el tipo 1, con depósito de grasa dominante alrededor del cuello.[1-5]

La causa de la enfermedad de Madelung no se ha establecido, pero la evidencia reciente ha implicado la disfunción mitocondrial resultante de mutaciones del ADN mitocondrial y cambios en la actividad de los receptores de enzimas y membranas que reducen la lipólisis mediada por los adrenérgicos.[6] El consumo de alcohol puede servir como factor predisponente o agravante. Además, el 90% de los pacientes también tienen cirrosis hepática secundaria.[7]

La enfermedad debe diferenciarse de obesidad mórbida, síndrome de Cushing, enfermedad de las glándulas salivales, linfoma, síndrome de Froelich, angiolipomatosis, liposarcoma mixoide, lipomas encapsulados, neurofibromatosis y lipomatosis en pacientes infectados con VIH.[8]

En términos histológicos, los adipocitos presentes en las masas grasas en la enfermedad de Madelung son más pequeños y el contenido de tejidos fibrosos y vasculares es mayor de lo normal. También hay pérdida de grandes células mielinizadas, pero sin la desmielinización o la degeneración axonal inducida por la ingestión crónica de alcohol. Al menos un informe encontró que el contenido de triglicéridos de las células grasas se vio afectado.[6,9]

Figura 1. Aumento del volumen glúteo y pequeña masa móvil en la región abdominal.

Como no existe un tratamiento definitivo, etiológicamente dirigido, todos los tratamientos son paliativos. El objetivo del tratamiento es la recuperación de la función y mejorar la apariencia. No es necesario poner a los pacientes en riesgo realizando una cirugía radical prematura de esta enfermedad benigna. La lipectomía se considera el tratamiento de elección contra la enfermedad de Madelung, realizada principalmente en casos severos que afectan múltiples estructuras corporales o que producen síntomas de compresión. La lipectomía es necesaria si hay obstrucción de la tráquea o la faringe que conduce a disnea, disfagia o síntomas relacionados. La lipectomía también está indicada para el tratamiento de deformidades graves y para la eliminación de piel redundante.[10]

CONCLUSIONES

El síndrome de Madelung es una enfermedad de baja prevalencia, que se asocia con factores de riesgo modificables y no modificables, entre estos últimos el paciente del caso comunicado estaba expuesto al alcoholismo. Se trataba de un paciente con características fenotípicas del síndrome de Madelung, en el que se descartaron otros probables diagnósticos diferenciales y que se confirmó mediante el estudio histopatológico.

REFERENCIAS

1. Chen K, Wang L, Yang W, Wang C, Hu G, Mo Z. Profiling of differentially expressed genes in adipose tissues of multiple symmetric lipomatosis. Mol Med Rep 2017; 16 (5): 6570-6579. doi: 10.3892/mmr.2017.7437
2. El Ouahabi H, Doubi S, Lahlou K, Boujraf S, Ajdi F. Launois-Bensaude syndrome: a benign symmetric lipomatosis without alcohol association. Ann Afr Med 2017; 16 (1): 33-34. doi: 10.4103/aam.aam_26_16.
3. Ardeleanu V, Chicos S, Georgescu C, Tutunaru D. Multiple benign symmetric lipomatosis – a differential diagnosis of obesity. Chirurgia 2013; 108 (4): 580-583.
4. Prahlow SP, Kosciuk P, Prahlow JA. Multiple symmetric lipomatosis. J Forensic Sci 2018; 63 (1): 312-315. doi: 10.1111/1556-4029.13536.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4342

5. Zolotov S, Xing C, Mahamid R, Shalata A, Sheikh-Ahmad M, Garg A. Homozygous LIPE mutation in siblings with multiple symmetric lipomatosis, partial lipodystrophy, and myopathy. Am J Med Genet A 2017; 173 (1): 190-194. doi: 10.1002/ajmg.a.37880.
6. Chun-Ye C, Qing-Qing F, Xiao FW, Min XZ, Wan YZ, Bang HS, et al. Madelung's Disease: Lipectomy or Liposuction?. Biom Res Intern 2018; 18 (1): 574-582. doi: 10.1155/2018/3975974.
7. Zielin B, Lewicki M, Manowska B. Madelung disease. Adv Derm Allerg 2015; 5: 400-403.
8. Esposito AC, Munhoz T, Abbade LP, Miot HA. Do you know this syndrome? Type 2 benign symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude). An Bras Dermatol. 2016; 91 (6): 840-841. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164744.
9. Chen HW, Chen HW, Chen HL, Lai CC. Madelung Disease. Am J Med Sci. 2016; 352 (6): 654. doi: 10.1016/j.amjms.2016.06.009.
10. Pinto CI, Carvalho PJ, Correia MM. Madelung's disease: Revision of 59 surgical cases. Anes Plast Surg 2017; 41 (2): 359-368. doi: 10.1007/s00266-016-0759-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.

Caso clínico
Med Int Méx 2022; 38 (3): 722-726.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5251

Síndrome de Mounier-Kuhn en una paciente con neumonía por COVID-19

Mounier-Kuhn syndrome in a patient with COVID-19 pneumonia.

Gisel Viviana Licón-Martínez,[1] Hiram Javier Jaramillo-Ramírez[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La traqueobroncomegalia o síndrome de Mounier-Kuhn es un padecimiento raro, poco documentado. Se asocia con infecciones recurrentes de las vías respiratorias e incluso con el divertículo bronquial. El patrón de referencia para el diagnóstico es la tomografía computada de tórax para medir el diámetro traqueal y bronquial.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 48 años de edad con síndrome de Mounier-Kuhn adquirido; la paciente padecía neumonía por COVID-19 con intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida prolongada atendida en el Hospital General de Mexicali, México, hospital centinela durante la pandemia.

CONCLUSIONES: El síndrome de Mounier-Kuhn es poco frecuente, se han reportado al menos 360 casos en la bibliografía médica. La gran mayoría de los casos son congénitos; sin embargo, algunos son adquiridos.

PALABRAS CLAVE: Traqueobroncomegalia; síndrome de Mounier-Kuhn; COVID-19.

Abstract

BACKGROUND: Tracheobronchomegaly or Mounier-Kuhn syndrome is a rare disease that is poorly documented. It is associated to recurrent respiratory infections. The gold standard for diagnosis is the chest computed tomography to measure the diameter of trachea and bronchi.

CLINICAL CASE: A 48-year-old female patient with Mounier-Kuhn syndrome and COVID-19 pneumonia because of prolonged orotracheal intubation and invasive mechanical ventilation care at the General Hospital of Mexicali, Mexico, sentinel hospital during this pandemic.

CONCLUSIONS: Mounier-Kuhn syndrome is rare, with at least 360 cases reported in the medical literature. Most cases are congenital; however, some are acquired.

KEYWORDS: Tracheobronchomegaly; Mounier-Kuhn syndrome; COVID-19.

[1] Médico residente del departamento de medicina interna.
[2] Internista y jefe de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna. Hospital General de Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 30 de enero 2021

Aceptado: 18 de agosto 2021

Correspondencia
Gisel Viviana Licón Martínez
viviana.licon@uabc.edu.mx

Este artículo debe citarse como: Licón-Martínez GV, Jaramillo-Ramírez HJ. Síndrome de Mounier-Kuhn en una paciente con neumonía por COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (3): 722-726.

ANTECEDENTES

La traqueobroncomegalia, también llamada síndrome de Mounier-Kuhn, es una dilatación anormal de la tráquea y los bronquios principales asociada con infecciones crónicas de las vías respiratorias y la aparición de bronquiectasias cilíndricas.[1,2] Se debe al adelgazamiento y reducción de la mucosa muscular que conlleva a atrofia de los músculos longitudinales y fibras elásticas.[1] Este debilitamiento predispone a la formación de divertículos en la parte posterior de la tráquea y a acumulación de secreciones en ella.[3] A su vez, disminuye el aclaramiento mucociliar y causa dificultad para la tos, lo que favorece las infecciones.[4]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 48 años de edad con antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin referir tratamiento. Tenía alergia a salbutamol. Negó tabaquismo, exposición a biomasa y el resto de antecedentes.

Ingresó el 21 de noviembre de 2020 al Hospital General de Mexicali, México, con un cuadro que inició 6 días previos a su ingreso con fiebre no cuantificada que no respondía al manejo con paracetamol, se acompañaba de tos no productiva, no cianozante, no disneizante, disnea de medianos esfuerzos que fue progresando hasta ser de reposo, motivo por el cual acudió a un médico particular quien indicó oxigenoterapia y hospitalización.

A su ingreso se encontró a la paciente de complexión robusta, en decúbito prono, consciente, alerta, hipoventilación en ambos hemitórax, ruidos cardiacos rítmicos de adecuada intensidad, sin fenómenos agregados. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, extremidades íntegras.

La tomografía de tórax inicial reportó tráquea con diámetro de 17.10 mm, bronquio principal derecho de 15.39 mm y bronquio principal izquierdo de 10.20 mm con calibre normal sin zonas de estrechez, imágenes tomográficas típicas de COVID-19, litiasis vesicular sin datos de agudización y cambios osteodegenerativos de la columna. **Figuras 1 y 2**

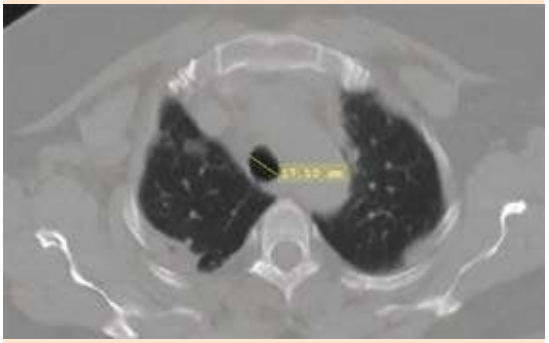

Figura 1. Tomografía axial computada de tórax que muestra opacidades bilaterales de predominio subpleural. Tráquea con diámetro de 17.10 mm.

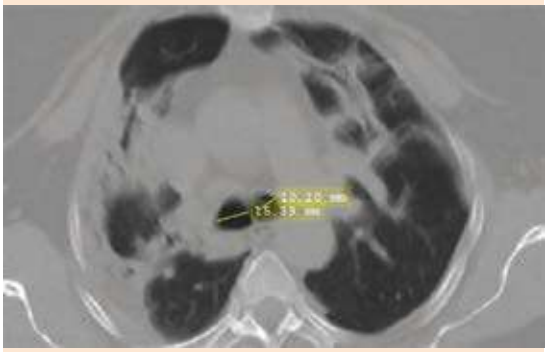

Figura 2. Tomografía axial computada de tórax con opacidades bilaterales sugerentes de neumonía por COVID-19 realizada al ingreso.

Los estudios de laboratorio reportaron anemia normocítica normocrómica, linfopenia leve, sin alteraciones ácido base, función renal conservada, sin desequilibrio hidroelectrolítico.

La evolución clínica fue tórpida, mostró fatiga ventilatoria y saturación de oxígeno al 80% a pesar de oxígeno a 15 L por minuto en mascarilla con reservorio, por lo que ameritó manejo avanzado de la vía aérea el 23 de noviembre de 2020. Se reportó el resultado de PCR-TR para SARS-CoV-2 positivo el 24 de noviembre de 2020. Las condiciones de la paciente continuaron empeorando, se reportó cultivo de secreción bronquial donde se aisló *Staphylococus aureus* meticilino-resistente y *Acinetobacter baumanii*, con lo que la paciente estaba en choque séptico resistente. Estuvo bajo tratamiento con dexametasona, imipenem, linezolid, tigeciclina y norepinefrina.

Súbitamente mostró deterioro hemodinámico, ante la sospecha de tromboembolia pulmonar se solicitó angiotomografía de tórax que evidenció la traqueomegalia con diámetro de la tráquea de 37.06 mm, bronquio principal derecho de 14.51 mm y bronquio principal izquierdo de 12.20 mm; no se reportaron datos de embolismo pulmonar. **Figuras 3 y 4**

La paciente falleció el 16 de diciembre de 2020 con los diagnósticos de neumonía por *Acinetobacter baumanii*, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y choque séptico resistente.

Figura 3. Tomografía axial computada de tórax con opacidades bilaterales, áreas de consolidación y broncograma aéreo. Tubo endotraqueal visible en la luz de la tráquea. Tráquea con diámetro de 37.06 mm.

Figura 4. Tomografía axial computada de tórax con áreas de consolidación y aumento en el diámetro de los bronquios respecto a la tomografía de ingreso.

DISCUSIÓN

El síndrome de Mounier-Kuhn fue reconocido por primera vez en una autopsia realizada por Czyhlarz en 1897, descrito en 1937 y en 1988 se visualizó en una tomografía computada de tórax por primera vez.[5,6] Se han reportado 360 casos en la bibliografía médica.[5]

La clasificación engloba tres grandes grupos basados en la apariencia anatómica.[1] Tipo I con ensanchamiento difuso simétrico en la tráquea y los bronquios.[1] Tipo II con ensanchamiento excéntrico, divertículo pronunciado y bronquio de diámetro normal, éste es el más común.[1] Tipo III, en el que el divertículo puede extenderse hasta el bronquio, se han reportado pocos casos de este tipo.[1]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5251

La edad de manifestación varía desde los 18 meses de edad hasta 86 años.[1,3] Típicamente se manifiesta entre la tercera y cuarta décadas de la vida con predominio por el sexo masculino a razón de 8:1.[1,3]

A pesar de que no se han identificado causas específicas, se ha encontrado cierta susceptibilidad familiar.[7] Entre las causas se describen las congénitas y las adquiridas que incluyen fibrosis pulmonar, ventilación mecánica, radioterapia, intubación orotraqueal prolongada, traqueomalacia adquirida.[1,6] Se han asociado casos con síndrome de Marfán, cutis laxa y enfermedades reumatológicas, como la espondilitis anquilosante.[6]

La manifestación clínica es de infección de vías respiratorias crónicas y recurrentes con tos seca o productiva, disnea e incluso hemoptisis.[1] El hecho de que no aumente a medida que se incrementa la edad significa que no es progresivo.[5] Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón obstructivo con incremento del volumen residual.[3]

Puede ser visible en una radiografía de tórax, pero el diagnóstico es radiológico y es necesaria una tomografía computada de tórax que se convirtió en el patrón de referencia desde 1988.[1,8] El criterio diagnóstico es un diámetro traqueal mayor a 30 mm, que debe ser medido 2 cm por arriba del arco aórtico.[4] Además, la tomografía proporciona otros datos importantes, como conocer la extensión de la enfermedad, valorar la existencia de divertículos traqueales o áreas de bronquiectasias asociadas.[4] Otras medidas que se han usado incluyen un diámetro bronquial derecho de 20 a 24 mm y 15 a 23 en el bronquio izquierdo.[9]

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades asociadas con dilatación de la tráquea, como la traqueomalacia con diámetro traqueal en varones mayor a 26 mm y en mujeres mayor a 23 mm o mayor a 3 cm en ámbos.[9]

Como se ha mencionado anteriormente, es un síndrome bastante raro; sin embargo, existe otro reporte de caso en Irán asociado con infección por SARS-CoV-2 en un varón de 51 años que rápidamente padeció síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa asociada con la infección y con síndrome de Mounier Kuhn que fue evidenciado en la tomografía computada de tórax.[10]

Como tratamiento se ha prescrito la fisioterapia pulmonar, adecuado manejo de secreciones y mucolíticos para favorecer la expectoración.[1] En casos más severos es necesaria la colocación de un *stent* traqueal.[11]

CONCLUSIONES

El síndrome de Mounier-Kuhn es poco frecuente, se han reportado al menos 360 casos en la bibliografía médica. La gran mayoría de los casos son congénitos; sin embargo, algunos son adquiridos. Éste es un caso adquirido en una paciente con neumonía por COVID-19 ya que en la tomografía de ingreso no se observaba la traqueomegalia y posteriormente en una nueva tomografía de tórax se observó el tamaño aumentado de la tráquea. Esto asociado con el prolongado tiempo de intubación orotraqueal y ventilación mecánica. El tratamiento solamente es sintomático y con manejo de secreciones.

REFERENCIAS

1. Krustins E, Kravale Z, Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: A literature review. Respir Med 2013; 107: 1822-1828. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.042.
2. Matias-Castro H, Javier-Wainstein E, Roza O, José-Las Leras M. Síndrome de Mounier-Kuhn. Aten Primaria 2020; 52 (2): 133-134. doi: 10.1016/j.aprim.2019.02.011.
3. Ghanei M, Peyman M, Aslani J, Zamel N. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of severe bronchial dilatation with

normal pulmonary function test: A case report. Respir Med 2007; 101: 1836-1839. https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2009.01.007.

4. Pacheco MC, Sancho-Chust JN, Chiner E. Síndrome de Mounier-Kuhn diagnosticado en edad adulta. Arch Bronconeumol 2010; 46 (12): 660-666. DOI: 10.1016/j.arbres.2010.07.006.
5. Krustins E. Mounier-Kuhn syndrome: a systematic analysis of 128 cases published within last 25 years. J Clin Respir Med 2016; 10: 3-10. doi: 10.1111/crj.12192.
6. Menon B, Aggarwal B, Iqbal A. Mounier-Kuhn Syndrome: Report of 8 cases of tracheobronchomegaly with associated complications. South Med J 2008; 101 (1): 83-87. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31815d4259.
7. Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kun syndrome a rare cause of bronchial dilation. Tex Heart Inst J 2011; 38 (2): 194-196.
8. Falconer M, Ronan C, Feeney J, Torreggiani W. Mounier-Kuhn syndrome in an older patient. Age Ageing 2008; 37: 115-116. doi: 10.1093/ageing/afm167.
9. Archivo en línea de Radiopedia [Internet]. Mounier-Kuhn syndrome. 2005 – [citado 21 enero 2021]. Disponible en: https://radiopaedia.org/articles/mounier-kuhn-syndrome.
10. Jafari R, Cegolon L, Dehghanpoor F, Javanbakht M, Izadi M, Hassan S, Otoukesh B, Einollahi B. Early manifestation of ARDS in COVID-19 infection in a 51 year old man affected by Mounier-Kun syndrome. Heart & Lung 2020; 49: 855-857. https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.05.005.
11. Kersh K, Yasin M, Cavallazzi R, Perez R. Mounier-Kuhn syndrome imaging and bronchoscopic findings. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190 (1): e2-e3. https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1306IM.

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 (3): 727-732.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7066

Manifestaciones cutáneas asociadas con la vacunación contra SARS-CoV-2

Cutaneous reactions associated with vaccination against SARS-CoV-2.

Génesis Alejandra Cabral-Rodríguez,[1] Juan Oziel Romero-Tafoya,[1] Christian García-Estrada[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Desde los primeros reportes en noviembre de 2019, el coronavirus 2 ha representado un problema de salud prioritario provocando un síndrome respiratorio agudo severo y otras manifestaciones extrapulmonares, ocasionando una pandemia con millones de muertes. Por ello, las vacunas representan el medio más eficaz para controlar la pandemia de COVID-19. Se han observado reacciones cutáneas a las vacunas contra COVID-19 de ARNm. El objetivo de este artículo es evaluar la morfología de las manifestaciones cutáneas y realizar una revisión de las recomendaciones actuales para su manejo.

CASO CLÍNICO: *Caso 1:* paciente masculino de 25 años que posterior a la primera dosis de la vacuna Pfizer contra SARS-CoV-2 manifestó un exantema morbiliforme que remitió sin secuelas a las 24 horas. *Caso 2*: paciente femenina de 65 años que manifestó eritema en el sitio de punción 10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna Moderna contra SARS-CoV-2 con remisión completa al cuarto día.

CONCLUSIONES: Algunas de las reacciones dermatológicas a las vacunas contra COVID-19 de ARNm imitaban la propia infección por SARS-CoV-2. A medida que aumenta la administración de vacunas, es esencial reconocer y comprender sus efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; vacunas ARNm; vacuna contra SARS-CoV-2; exantema.

Abstract

BACKGROUND: Since the first reports in November 2019, coronavirus 2 has represented a priority health problem causing severe acute respiratory syndrome and other extrapulmonary manifestations, originating a pandemic with millions of deaths. Therefore, vaccines represent the most effective means of controlling the COVID-19 pandemic. Skin reactions to COVID-19 mRNA vaccines have been observed. The objective of this paper is to evaluate the morphology of the cutaneous manifestations and to carry out a review on the current recommendations for their management.

CLINICAL CASE: *Case 1:* A 25-year-old male patient who presented a morbilliform rash after the first dose of the Pfizer vaccine against SARS-CoV-2, which remitted without sequelae at 24 hours. *Case 2:* A 65-year-old female patient with erythema at the puncture site 10 days after the first dose of the Modern vaccine against SARS-CoV-2 with complete remission on the 4th day after its onset.

CONCLUSIONS: Some of the dermatological manifestations to the mRNA COVID-19 vaccines were identified as mimicking the SARS-CoV-2 infection itself. As the administration of vaccines increases, it is essential to recognize and understand their adverse effects.

KEYWORDS: COVID-19, mRNA vaccines; Vaccine against SARS-CoV-2; Exanthem.

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Internista-neurólogo.
Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango, México.

Recibido: 12 de noviembre 2021

Aceptado: 28 de diciembre 2021

Correspondencia
Génesis Alejandra Cabral Rodríguez
genesis.cabral94@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Cabral-Rodríguez GA, Romero-Tafoya JO, García-Estrada C. Manifestaciones cutáneas asociadas con la vacunación contra SARS-CoV-2. Med Int Méx 2022; 38 (3): 727-732.

ANTECEDENTES

En el momento de redactar este manuscrito, la lista de vacunas contra COVID-19 autorizadas por la FDA incluye: Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA1273, ChAdOx1 AZD1222 (Oxford/AstraZeneca), Ad26.COV2.S Janssen (Johnson & Johnson), Covaxin (BBV152), BBI-BP-CorV (Sinopharm), CoronaVac y Sputnik V (Gam-COVID-Vac), resultando en más de 7 mil millones de personas vacunadas hasta la fecha (*Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center*, https://coronavirus.jhu.edu/map.html, consultado el 12 de noviembre de 2021).

La frecuencia de eventos adversos inducidos por las vacunas es baja y varía entre 4.8 y 83 casos por 100,000 dosis. Éstos incluyen reacción en el lugar de la inyección (34%), pirexia (15%), manifestaciones cutáneas (15%), vómitos (8%) y cefalea (6%), con bajo riesgo de anafilaxia que comprende el 0.9% de los casos. Después de la introducción de las vacunas Pfizer BioNTech y Moderna mRNA-1273, se ha informado una serie de eventos adversos cutáneos. A medida que continúe la vacunación masiva, estos eventos aumentarán y se identificarán nuevas reacciones cutáneas.[1] La mayoría de estas reacciones son leves o moderadas y tienden a ser de alivio espontáneo, mientras que otras reacciones graves pero notificadas con poca frecuencia son estados protrombóticos y anafilaxia.[2]

Este artículo contiene el informe de dos efectos adversos cutáneos tras la aplicación de la primera dosis de las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna mRNA-1273.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 25 años con antecedentes personales de rinitis alérgica e infección leve por SARS-CoV-2 en octubre de 2020. El 8 de abril de 2021, tras la aplicación de la primera dosis de la vacuna Pfizer contra el SARS-CoV-2, el paciente se quejó de dolor en el lugar de la inyección, astenia, mialgias y artralgias. Posteriormente, el 9 de abril de 2021, notó un exantema morbiliforme con áreas de confluencia diseminadas al cuello, el tronco y los miembros superiores (**Figura 1**). El paciente negó la administración de nuevos medicamentos, alimentos, ropa o productos tópicos en las semanas anteriores. Negó la exposición prolongada al sol, los viajes recientes, el uso de drogas recreativas u otros desencadenantes. El único precedente relevante fue la aplicación de la vacuna Pfizer contra el SARS-CoV-2, aproximadamente siete horas antes del inicio de los síntomas.

Durante el examen físico, los signos vitales se encontraban dentro de los límites normales. El estudio inicial mostró biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos y pruebas de función renal dentro de los parámetros normales. La velocidad de sedimentación globular (10 mm/h) y la proteína C reactiva (3 mg/dL) estaban dentro de los límites normales. Las concentraciones de inmunoglobulina sérica informaron IgG 1390 mg/dL, IgM 135 mg/dL, IgA 210 mg/dL e IgE 32 UI/mL. Además, la radiografía de tórax no mostraba alteraciones.

El paciente permaneció en observación con remisión completa del exantema aproximadamente a las 24 horas de su aparición sin secuelas ni requerimiento de tratamiento farmacológico. Cinco semanas después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna, recibió la segunda dosis de la vacuna Pfizer contra el SARS-CoV-2. Aproximadamente 12 horas después el paciente manifestó un nuevo exantema morbiliforme, localizado en ambos brazos y sin otros síntomas, desapareciendo a las cuatro horas.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7066

Figura 1. Exantema maculopapular con áreas de confluencia diseminado al cuello, el tórax, el abdomen y las extremidades superiores.

Caso 2

Paciente femenina de 65 años de edad con antecedente de cáncer de colon diagnosticado en 2010. Sus síntomas comenzaron el 17 de marzo de 2021, con un exantema macular circular de aproximadamente 4 cm de diámetro, con límites bien definidos, pruriginoso y doloroso a la palpación, ubicado en el hombro izquierdo (**Figura 2**). Como antecedente, informó haber recibido la primera dosis de la vacuna farmacéutica Moderna contra el SARS-CoV-2 el 7 de marzo de 2021. La paciente negó la administración de nuevos medicamentos, alimentos, ropa o productos tópicos en las semanas anteriores. Negó haber recibido algún tratamiento específico y refirió el alivio espontáneo al cuarto día de la aparición de los síntomas sin secuelas.

Tras la aplicación de la segunda dosis de la vacuna Moderna, el 2 de abril de 2021, la paciente no tuvo ninguna manifestación cutánea ni síntomas adicionales.

DISCUSIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad aguda posvacunación incluyen reacciones adversas localizadas de alivio espontáneo y, en ocasiones, reacciones sistémicas que pueden manifestarse como urticaria, angioedema o incluso anafilaxia. Las reacciones de tipo retardado ocurren comúnmente horas o días después de la exposición, generalmente son de alivio espontáneo y no contraindican la administración de dosis futuras. Los signos más comunes son las erupciones cutáneas. Los efectos adversos cutáneos después de la vacunación contra COVID-19 pueden implicar inflamación inespecífica o reacciones irritantes generalmente inducidas por los componentes individuales de la vacuna, como la proteína de huevo, gelatina y otros aditivos, y no necesariamente reflejan hipersensibilidad inmunológica a los componentes de la vacuna. Las grandes reacciones locales a las vacunas secundarias a la infiltración de células T a menudo se asocian con una inmunidad prolongada.[3]

Figura 2. Mácula eritematosa localizada en el hombro izquierdo de aproximadamente 4 cm de diámetro.

En diciembre de 2020, la FDA emitió la autorización para el uso de las vacunas Pfizer/BioNTech (BNT162b2) y Moderna (mRNA-1273) contra COVID-19,[2] que son vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos que codifican la glicoproteína de pico de prefusión del SARS-CoV-2.[4] Es posible que algunas poblaciones tengan mayor riesgo de activación de mastocitos no mediada por IgE o activación del complemento relacionada con el lípido o el componente PEG-lípido de la vacuna. Se presume que las reacciones son provocadas por la activación del complemento que se produce en la primera infusión y disminuye con la segunda y posteriores inyecciones.[5]

Las manifestaciones cutáneas después de la primera dosis de la vacuna Pfizer incluyen urticaria, reacción en el sitio de la inyección y exantema morbiliforme. Además, se han informado reacciones similares a las dermatosis tardías en la infección por SARS-CoV-2, incluidos pseudoperniosis, eritromelalgia y exantemas similares a la pitiriasis rosada. El hecho de que estos exantemas imiten las manifestaciones dermatológicas de COVID-19 sugiere que la respuesta al virus se está replicando y es probable que algunos componentes de estas manifestaciones sean una respuesta inmunitaria al virus en lugar de efectos virales directos.[2]

El primer paciente tuvo un exantema morbiliforme y las manifestaciones cutáneas como urticaria, angioedema y exantema morbiliforme pueden no ser causadas por una alergia a la vacuna, sino que pueden estar relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped o una reacción del sistema inmunológico a agentes externos, como los antiinflamatorios no esteroides, lo que se descartó en este paciente con base en los antecedentes.[2]

El exantema morbiliforme posterior a la infección por COVID-19 es un fenómeno previamente descrito. Se ha observado que las biopsias cutáneas realizadas a pacientes con erupciones morbiliformes tras la infección por SARS-CoV-2 son negativas para ARN viral, pero se observaron espongiosis e infiltrados de linfocitos perivasculares, lo que sustenta la sospecha de que la erupción cutánea no fue causada directamente por el virus, sino debida a una activación inmunológica.[6]

Después de la administración de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 se han reportado reacciones cutáneas, que incluyen eritema en el sitio de la inyección, exantema morbiliforme difuso y dermografismo.[6,7]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7066

El segundo caso corresponde a una paciente con eritema en el sitio de la inyección. Los predictores de reacciones en el sitio de la inyección son factores que dependen de la vacuna (características, dosis y número de dosis del antígeno, coadyuvante y tipo de diluyente), de la administración (lugar y vía de administración) y del paciente (edad y sexo).[8]

Los efectos secundarios cutáneos después de la vacuna Moderna mRNA-1273 incluyen reacciones en el sitio de la inyección que se manifiestan como una erupción dolorosa, que aparece entre 2 y 12 días después de la administración de la vacuna. Estos efectos son más frecuentes en pacientes entre 18 y 65 años. En los hallazgos histológicos reportados en la bibliografía se observó un infiltrado intersticial perivascular con linfocitos y eosinófilos compatible con una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células tipo IV.[9,10]

Sobre esta base, esta hipótesis considera que las reacciones cutáneas locales tras la administración de la vacuna Moderna mRNA-1273 COVID-19 pueden asociarse con la respuesta de las células T a un excipiente de la vacuna. El polietilenglicol, contenido en las vacunas mRNA-1273 de Moderna y BNT162b2 de Pfizer, ha estado implicado en casos de reacciones de hipersensibilidad inmediata; sin embargo, se desconoce con exactitud su papel en las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado.[9]

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) recomiendan actualmente que los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluida la urticaria, en las primeras cuatro horas después de la administración de las vacunas contra COVID-19 pospongan la segunda dosis después de consultar a un alergólogo-inmunólogo. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad retardada, como las descritas en este artículo, no son una contraindicación para la vacunación posterior.[9]

En la mayoría de los casos no ha sido necesario el tratamiento, ya que las reacciones suelen ser leves y de alivio espontáneo. Los CDC indican la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroides para el tratamiento de síntomas locales o sistémicos después de la vacunación.[2,4]

Es importante que los trabajadores de la salud estén informados sobre estas manifestaciones para identificar los tipos de reacciones que pueden aparecer después de la vacunación adecuada y tener en cuenta los diagnósticos diferenciales que pueden incluir la celulitis para evitar la administración inadecuada de antibióticos o esteroides.

En cuanto a los pacientes que padecen enfermedades alérgicas de la piel, el Grupo de Trabajo Europeo contra la Dermatitis Atópica (ETFAD) analizó el posible riesgo de reacciones alérgicas graves a las vacunas disponibles frente a COVID-19 y recomienda no retrasar la vacunación en pacientes con un brote de eccema agudo debido a enfermedades atópicas, dermatitis, urticaria y otros padecimientos alérgicos.[11]

Ninguna vacuna de las aplicadas hasta la actualidad está exenta de provocar efectos secundarios, que pueden ser inmediatos y tardíos. Estos efectos se explican por la liberación directa de histamina y péptidos vasoactivos, ya sea mediada por IgE o activación de la vía alterna del complemento. Las lesiones tardías se relacionan con el depósito de inmunocomplejos, daño vascular e infiltración por células inflamatorias en la piel en el sitio de aplicación de la vacuna o a distancia. La vacuna que con más frecuencia las causa es Moderna y las mujeres son el grupo más vulnerable.

CONCLUSIONES

A medida que aumenta la vacunación contra COVID-19, el médico internista debe ser capaz de identificar las reacciones cutáneas más comunes a la vacunación contra SARS-CoV-2 de las diferentes compañías farmacéuticas con el objetivo de dar un seguimiento y tratamiento adecuados en caso de ser necesario. Especialmente, es fundamental para los profesionales sanitarios distinguir estas reacciones retardadas, que suelen ser de alivio espontáneo, de las reacciones de hipersensibilidad inmediata que condicionan la aplicación de la segunda dosis.

REFERENCIAS

1. Sun Q, Fathy R, McMahon D, Freeman EE. COVID-19 vaccines and the skin. Dermatol Clin 2021; 39 (4) .653-673. https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.016.
2. McMahon D, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff J, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. J Am Acad Dermatol 2021; 85 (1):46-55. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092
3. Cheung A, Perrett K, Immunisation and allergy in children and adults: A case-based approach. Australian J General Pract 2020; 49 (10): 637-643. https://doi.org/10.31128/AJGP-07-20-5547.
4. Cdc.gov. 2021. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html
5. Castells M, Phillips E. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. N Engl J Med 2021; 384 (7): 643-649. https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343.
6. Jedlowski P, Jedlowski M. Morbilliform rash after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. Dermatol Online J 2021; 27 (1). https://doi.org/10.5070/D3271052044.
7. Corbeddu M, Diociaiuti A, Vinci M, Santoro A, et al. Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: an Italian single-centre case series. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021, 35 (8). https://doi.org/10.1111/jdv.17268.
8. Cook I. Sex differences in injection site reactions with human vaccines. Human Vaccines 2009; 5 (7): 441-449. https://doi.org/10.4161/hv.8476.
9. Johnston M, Galan A, Watsky K, Little A. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine. JAMA Dermatology 2021; 157 (6): 716. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1214.
10. Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021; 384 (5): 403-416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389.
11. Ring J, Worm M, Wollenberg A, Thyssen JP, et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases – practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35 (6). https://doi.org/10.1111/jdv.17237.

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.v38i3.7066

Carta al editor
Med Int Méx 2022; 38 (3): 733-735.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7036

Perfil clínico del síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos

Clinical profile of Sjögren's syndrome in pediatric patients.

Patricia V Salas, Alexandra C Rivas, Frank S Fernández-Silva

Estimado Sr. Editor:

Recientemente hemos leído el artículo "Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un Hospital Universitario en Colombia" de Moreno-Useche y su grupo, el cual proporciona información relevante para un diagnóstico y tratamiento oportuno en pacientes con síndrome de Sjögren.[1] Esta enfermedad es de carácter autoinmunitario sistémico, que se basa en la existencia de infiltración linfocítica crónica de las glándulas exocrinas, que conduce a hiposecreción como las manifestaciones más comunes: xerostomía y xeroftalmia.[2]

El artículo refiere que, entre las manifestaciones clínicas, la xerostomía es la más frecuente seguida por la queratoconjuntivitis sicca, predominando en pacientes adultas femeninas. Referente a la selección de la muestra poblacional se excluyeron pacientes menores de 13 años, pero no se especifica por qué fueron excluidos, así como no se mencionan los criterios de exclusión para considerar una historia clínica incompleta.[1] Si bien es cierto que es más frecuente en población adulta femenina, también afecta a población pediátrica y esta última es caracterizada por padecer con menor frecuencia manifestaciones de sequedad, las principales manifestaciones son: la parotiditis, síntomas sistémicos y extraglandulares, como: manifestaciones constitucionales, articulares, neurológicas, renales, linfadenopatías, fenómeno de Raynaud y afectación pulmonar.[3] Por lo que la población pediátrica debería incluirse en el estudio debido a la variación en la clínica respecto a la población adulta.

Escuela profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

Recibido: 8 de noviembre 2021
Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia
Patricia Salas
patty.sc27@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Salas PV, Rivas AC, Fernández-Silva FS. Perfil clínico del síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos. Med Int Méx 2022; 38 (3): 733-735.

En un estudio de Breanne y colaboradores, de los 20 pacientes pediátricos con parotiditis recurrente, 8 fueron diagnosticados con síndrome de Sjögren, por lo que concluyen que éste debe considerarse un criterio diagnóstico en población pediátrica. Y recomiendan a los otorrinolaringólogos pediátricos que, al diagnosticar parotiditis recurrente, deben tener presente al síndrome de Sjögren como diagnóstico presuntivo. Por ello proponen un algoritmo en el que indican recurrir a exámenes de laboratorio, biopsia e interconsulta a reumatología ante la sospecha de este síndrome.[4]

Por otro lado, en el artículo de Gomes y su grupo se demostró una visión general de la población con síndrome Sjögren juvenil primario destacando el perfil clínico, demográfico y terapéutico de estos pacientes. Se encontraron los siguientes resultados: la parotiditis fue la manifestación inicial (30.7%), siendo recurrente en un 7.6%, seguido por xerostomía (38%) y xeroftalmia (61%). En cuanto a las manifestaciones extraglandulares, el daño del sistema nervioso central (SNC) lo padecieron un 26% de los pacientes, de los cuales el 3.8% manifestó síncope, el 11.5% convulsiones, el 3.8% polineuropatía sensitiva axonal, el 3.8% angioma cerebral y el 3.8% restante manifestaciones disautonómicas. De estos valores podemos resaltar a la parotiditis como un síntoma importante a considerar al inicio de la enfermedad.[5]

También se encontraron resultados similares en el artículo de Marino y colaboradores, en el que se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas en tres nosocomios y una revisión de la bibliografía que tuvo como objetivo describir las características del síndrome de Sjögren en población pediátrica. Los autores mostraron que, de 12 casos de la cohorte, 7 pacientes cursaron con parotiditis, 2 con síntomas sicca y 3 con síntomas articulares (artritis-artralgia). Y con respecto a la revisión de la bibliografía, hasta febrero de 2020, se notificó que, de los 240 pacientes, la parotiditis fue la principal manifestación clínica vista en 134 pacientes, seguida por los síntomas sicca en 119 pacientes, ojos secos y boca seca combinados en 55 casos y manifestaciones extraglandulares en 168 pacientes, evidenciando que las manifestaciones clínicas de este síndrome en niños son de carácter insidioso, comenzando en la edad pediátrica y manifestando los síntomas clásicos en edad adulta,[6] por lo cual es importante resaltar la relación del síndrome de Sjögren con la parotiditis en pacientes pediátricos como hallazgo principal junto con las manifestaciones extraglandulares, para sospecha del diagnóstico y evitar subestimar la afección en esta población.

En conclusión, las manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren difieren en población pediátrica y adulta, ya que en esta última se manifiestan los síntomas clásicos, en ocasiones, por progreso de la enfermedad ante la subestimación de esta misma en edad temprana, siendo el principal hallazgo la parotiditis recurrente. Por lo cual, no debió haberse excluido a la población pediátrica, esto con base en los estudios encontrados y debió realizarse una comparación de las manifestaciones clínicas en la población pediátrica y adulta, para la mejor comprensión del alcance local y sistémico de la enfermedad. Ya que dichos estudios permitirán evitar un gran número de pacientes pediátricos infradiagnosticados y proporcionar un tratamiento oportuno para el beneficio del paciente.

REFERENCIAS

1. Moreno-Useche LD, Rangel-Rivera DA, Rangel-Rivera KL, Palmezano-Díaz JM, Salazar-Flórez JC. Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia. Med Int Méx 2021; 37 (4): 520-8. DOI: 10.24245/mim.v37i4.4171.
2. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol 2013; 9 (9): 544-56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.110.

3. Ciurtin C, Cho Y, Al-Obaidi M, Jury EC, Price EJ. Barriers to translational research in Sjögren's syndrome with childhood onset: challenges of recognising and diagnosing an orphan rheumatic disease. Lancet Rheumatol 2021; 3 (2): 138-48. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30393-3.
4. Schiffer BL, Stern SM, Park AH. Sjögren's syndrome in children with recurrent parotitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 129: 109768. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109768.
5. Gomes BER, Saldarriaga LM, De-Almeida H, Leitão MN. Síndrome de Sjögren juvenil primario: Estudio de cohorte. Rev Cuba Reumatol 2015; 17 (1): 40-47.
6. Marino A, Romano M, Giani T, Gaggiano C, Costi S, Singh R, Mehta JJ, Lieberman SM, Cimaz R. Childhood Sjogren's syndrome: An Italian case series and a literature review-based cohort. Semin Arthritis Rheum 2021; 51 (4): 903-10. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.004.

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.

Carta al editor
Med Int Méx 2022; 38 (3): 736-738.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7073

Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina

New perspectives for the ambulatory or early treatment of COVID-19 based on chloroquine-hydroxychloroquine.

Pedro R Cavenecia, Liz Q Mamani, Frank Sydney Fernández-Silva

Estimado editor:

En referencia al artículo "Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o precoz del COVID-19",[1] encontramos un error cuando se habla de la acción de la cloroquina y la hidroxicloroquina sobre las interleucinas IL-1, IL-2, IL-6 , IL-17, IL-22[1] y no es del todo correcto. Debido a que la cloroquina inhibe la expresión de ARNm de interleucina 1 beta (IL-1β) en las células THP-1, reduce la liberación de IL-1β y reduce la expresión de TNF-α e IL-6.[2] Además, un estudio retrospectivo asegura esta información, donde se encontró que la cloroquina inhibe la expresión génica de IFN-α, IFN-β, IFN-γ, TNF-α, IL-6 e IL-12 en células U937 infectadas con el virus dengue 2.[3] Encontrando aquí una relación que tiene que ver con la acción del SARS-CoV-2 en citocinas. Y se ha indicado que las concentraciones de las citocinas IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN-γ, TNF-α, IP-10 y MCP-1 están elevadas en pacientes con COVID-19.[4] Así que ahí encontramos la relevancia de administrar cloroquina en pacientes con COVID-19, pero, en este punto, tenemos que saber por qué administrar hidroxicloroquina en reemplazo de cloroquina y es porque la hidroxicloroquina es una aminoquinolina menos tóxica, tiene una cadena lateral N-hidroxietilo en lugar del grupo N-dietilo que la hace más soluble que la cloroquina; sin embargo, tiene el mismo efecto modulador en las células inmunitarias activadas.[5] Por tanto, se prefiere debido a su menor toxicidad, pero también se encontró que la hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina

Facultad de Ciencias de la salud, EAP Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

Recibido: 15 de noviembre 2021

Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia
Frank Sydney Fernández Silva
frank.fernandez@upsjb.edu.pe

Este artículo debe citarse como: Cavenecia PR, Mamani LQ, Fernández-Silva FS. Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina. Med Int Méx 2022; 38 (3): 736-738.

para inhibir el SARS-CoV-2 *in vitro*.[6] Con esto podemos ya administrarlo con otro fármacos y éste es la azitromicina.

Cuando se habla de la azitromicina, el artículo la toma como supresora de la activación de las células T CD4+ y la característica de no inhibir la CYP3A4 oxidasa.[1] Pero esto pasa por alto demasiada información decisiva que la hace más importante, y es que la azitromicina disminuye citocinas proinflamatorias, como IL-1β, IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, CXCL-8, CXCL-9, sTNFR-1, GM-CSF y proteína C reactiva, que también son afectadas por el SARS-CoV-2,[7,8] y encontramos evidencia de esto en un estudio comparativo de la azitromicina con una acción más rápida frente a otros fármacos.[9] Entonces, no es la supresión de la activación de las células CD4+ el todo con respecto a la azitromicina.

Ahora bien, cuando hablamos de las citocinas, podemos demostrar que el tratamiento con hidroxicloroquina se ve reforzado significativamente por la azitromicina debido al COVID-19 y encontramos muchos estudios que tienen evidencia de ello, el más importante es un estudio longitudinal de marzo de 2019 a marzo de 2020 donde la azitromicina agregada a la hidroxicloroquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus.[10]

Por último, para hablar de los riesgos de la administración de estos medicamentos, dijeron que la hidroxicloroquina y las complicaciones cardiacas son excepcionales[1] y no hablaron de cómo es en relación con la azitromicina. Pero encontramos un estudio que explica las complicaciones expresadas en 84 pacientes tratados con la combinación de hidroxicloroquina más azitromicina. Una prolongación notable del intervalo QT en el 30% de los pacientes y en el 11%, el intervalo aumentó a más de 500 ms, con alto riesgo de arritmia. La edad media fue de 63 años, el 74% de los pacientes eran varones, el 65% tenían hipertensión y el 20% eran diabéticos.[11] Entonces, las complicaciones cardiacas no son excepcionales en los pacientes con COVID-19, porque los pacientes que tienen más mortalidad son justamente el mismo tipo de pacientes de este estudio y los más afectados por COVID-19: varones, pacientes con hipertensión y pacientes diabéticos, más exactamente, los pacientes con sobrepeso.[12] Y todo depende de las dosis, el tiempo de tratamiento y los protectores cardiacos.

CONCLUSIONES

La cloroquina inhibe IFN-α, IFN-β, IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-12, IL-1β y reduce la liberación de IL-1β. Entonces, como pudimos ver, el SARS-CoV-2 aumenta las concentraciones de IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN-γ, TNF-α, IP-10 y MCP-1; es evidente que la cloroquina sirve en el tratamiento de COVID-19, inhibiendo IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-1β y reduciendo la liberación de IL-1β contra las acciones de COVID-19. Pero queda la elevación del resto de interleucinas IL-2, IL-4, IL-8, IL-17, IP-10 y MCP-1.

Acerca de la azitromicina, es un antibiótico macrólido sintético que también tiene propiedades antivirales y antiinflamatorias, incluida la supresión de IL-1β, IL-2, TNF y GM-CSF. Por tanto, actúa perfectamente contra la exuberante respuesta inflamatoria innata debida a la COVID-19.

Hay complicaciones cardiacas sobre la administración de hidroxicloroquina con azitromicina durante largos periodos, por lo que había un punto que debe analizarse como lo hemos hecho. Tener más control de su administración en pacientes con enfermedad cardiaca.

REFERENCIAS

1. Zúñiga B, Álvarez L, Enríquez M, Fyda J. Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o en etapas tempranas de

COVID-19. Med Int Méx 2020; 36 (3): 323-331. https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4138.

2. Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue DM. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. Rheumatology (Oxford) 2006; 45 (6): 703-710. doi:10.1093/rheumatology/kei282,
3. Randolph VB, Winkler G, Stollar V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. Virology 1990; 174 (2): 450-458. doi:10.1016/0042-6822(90)90099-d.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. Int J Antimicrob Agents 2020; 55 (4): 105945. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020; 71 (15): 732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237.
7. Oliver ME, Hinks TS, Azithromycin in viral infections. Rev Med Virol 2021; 31: e2163. DOI: 10.1002/rmv.2163.
8. Poschet J, Perkett E, Timmins G, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. Bio Rxiv 2020; 008631. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631.
9. Gautret .P, Lagier. JC, Parola. P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 56 (1): 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
10. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. medRxiv 2020.04.02.20047050. https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050.
11. Aktar S, Talukder A, Ahamad MM, Kamal AHM, Khan JR, Protikuzzaman M, et al. Machine learning approaches to identify patient comorbidities and symptoms that increased risk of mortality in COVID-19. Diagnostics (Basel) 2021; 11 (8): 1383. doi:10.3390/diagnostics11081383.
12. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hidroxicloroquina y cloroquina en COVID-19: ¿deberían usarse como terapia estándar? Clin Rheumatol 2020; 39 (8): 2461-2465. doi: 10.1007 / s10067-020-05202-4.

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.

Med Int Méx 2022; 38 (3): 739-740.

Manuel Ramiro H.

Rosa Montero
El peligro de estar cuerda
Planeta Seix Barral. México 2022

Rosa Montero es una gran escritora española, que forma parte de una generación de mujeres muy distinguidas que han conseguido obras muy importantes, solo voy a nombrar a una más, Almudena Grandes que acaba de fallecer, pero hay muchas más notables. España hace muchos años que, en cada generación, cuenta con mujeres escritoras brillantes. Sin duda, Rosa Montero es una de mis escritoras favoritas, soy un asiduo lector de su obra y no tengo explicación para que no haya obtenido el Premio Cervantes y haya sido rechazado su ingreso a la Real Academia de la Lengua Española. Es una escritora nacida en Madrid (1951), que estudió primero psicología y después periodismo. Ha tocado todos los géneros, en cuanto al periodismo ha trabajado muchísimos años en *El País*, donde sus columnas han tenido gran éxito y se han reunido en varios libros, en este espacio la entrevista ha alcanzado un sitio especialmente destacado y muchas de las conversaciones logradas se han hecho famosas, incluso su técnica es estudiada en algunas escuelas de periodismo. (Rosa Montero. *El Arte de la Entrevista. 40 años de preguntas y respuestas*. Debate, Madrid 2019). Quizá el espacio en que más destacadamente se ha desarrollado es el de la ficción, tiene muchas obras, todas muy importantes, imaginativas, bien escritas. A mí la que más me gusta es *La loca de casa*, que es de su periodo intermedio, pero todas son muy buenas o excelentes, me gustan menos sus obras que tienen aspectos futuristas o de ciencia ficción (Rosa Montero. *Lágrimas en la lluvia. El futuro en tus manos.* Seix Barral. Barcelona 2011), no porque estén mal escritas o no sean profundamente imaginativas, quizá sea porque me da miedo que acierte en sus predicciones. Sus estudios, relatos históricos son también muy buenos (Rosa Montero. *Historias de mujeres*. Alfaguara. Madrid 1995).

El libro que ahora les comento se encuentra a caballo entre la ficción y la revisión histórica exhaustiva. Me hizo recordar un libro publicado por Palabras y Plumas en 2015. (Moisés Rozanes T. *La salud mental de quienes se dedican a curar.* Palabras y Plumas. México 2015), en él en una serie de relatos nos acercan a las consecuencias que el ejercicio de la medicina tiene para los médicos y los daños que se pueden ocasionar a los pacientes por alteraciones en los pacientes. ¿Por qué? porque en *El peligro de estar cuerda*, Rosa Montero nos acerca a alteraciones mentales de los escritores. El libro toca inicialmente, aunque luego va y viene, las alteraciones que la propia Rosa Montero ha tenido, ¡ha estado en tratamiento psicoanalítico por muchos años!, nos comenta que en su adolescencia y juventud tuvo, lo que después supo que eran, ataques de pánico, padecimiento que la hizo sufrir mucho y para el que no recibió tratamiento; cuando publicó su primer libro se retiraron para no volver, se confiesa adicta al estrés, cuando menos el relacionado con la creación y la escritura, analiza la enorme tendencia a las adicciones entre los escritores, estudia muchos de ellos, su enorme capacidad para escribir y para ingerir alcohol; me llamó mucho la atención el relato que hace de uno de ellos que asistió borracho a recibir el Premio Nobel y causó un escándalo; muchos son los escritores adictos al alcohol y otras sustancias. Me quedo con la tentación de pensar que Rosa Montero sugiere que alguno de ellos pudiera no haber alcanzado el éxito sin la compañía de las adicciones. Desde luego, trata la depresión y el suicidio alrededor de los creadores de literatura y nos comenta algunos casos

muy conocidos, como el de Juan Rulfo que después de sus dos grandes obras (más un cuento) no pudo escribir nada más, su familia ha buscado y rebuscado nuevos escritos sin encontrarlos, pero sí descubrió otra gran faceta del autor de Pedro Páramo, la de fotógrafo con una copiosa y valiosa producción que han ido publicando. Desde luego, nos describe y comenta los suicidios de Stefan Zweig y Virginia Woolf, con descripciones y comentarios muy importantes, pero nos acerca a algunos otros menos conocidos, como el de Salgari, el escritor de aventuras que todos (o casi todos) hemos disfrutado alguna vez; una mala y abusiva relación con sus editores lo mantenía en la ruina económica a pesar de su enorme y maravillosa producción; muere su esposa y él, dejando en la orfandad y la miseria a cuatro hijos, se suicida, pero, además, lo hace en una forma ruinosa, lo intenta hacer practicándose el harakiri, pero sin la presencia de un cooperante que culmine la muerte; además, con un arma inadecuada, lo que hace que su agonía se prolongue y sea fatal.

Menciona que muchos de los escritores tienen una capacidad de abstracción especial que a veces no pueden gobernar, lo que los vuelve antisociales o raros, le llama *satori*. También comenta la muy frecuente inseguridad personal y casi vergüenza de sí mismo, como una autocrítica exacerbada que solo es solucionada con la publicación y éxito de una obra, situación que puede ser motivante, pero otras lo son paralizadoras.

Nos relata de muchos escritores que sufren del síndrome de Diógenes, uno de ellos, atestiguado por ella misma, recibió el Premio Nobel 10 años después de haber sido entrevistada por la Montero.

En varios momentos durante el libro nos relata sobre un acontecimiento propio, que no sabemos si es ficción o no, sobre una mujer que en diversas situaciones se hace pasar por ella, algunas situaciones molestas ocurren: promesas de presentación, asistencia a cursos y presentaciones de libros, etc.; algunas veces la angustian, otras la enojan, otras la confunden. Al final le escribe, antes de morir, desde un psiquiátrico, una carta que la sorprende y ¡ella establece una relación con el mensajero!

Se trata de un libro muy bien escrito, muy documentado, creo que además imaginativo, que es muy atractivo para los interesados en la salud y en la literatura. Además, aunque no crean, es fácil de leer.

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: _____