



ISSN 0186-4866

Volumen 38 julio-agosto 2022

EDITORIAL

741

Transhumanismo Nancy Verónica Alva-Arroyo, Rubén Torres-García, José Carlos Gasca-Aldama, Raúl Carrillo-Esper

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 753 Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas de pacientes de paciente
- 760
- Maintestación clinica de pacientes con artritis réumatoide temprana sin factor relumatoide y anticuerpos contra proteinas citrulinadas Ricardo Sepúlveda, Dulce Recinéc Soto, Ulises Mercado

 Variación en las concentraciones de dimero D como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19

 Juan Luis Ontiveros-Austria, Karina Teresita González-Rodríguez, Eduardo Armando Reyes-Rodríguez, Elizabet V/Ciencio-Lomelí, Juan Manuel Sánchez-Sánchez, Bruno Alexander Velázquez-Guevara, Jessica Valeria Andoney-Moyén, Gerardo Valdez-Vargas, Elezazar de Jesús Hemández-Patiño, Yareli Sarahi Aranda-Hemández, Raúl Gerardo Rodríguez-López
- 767
- Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con hoque séptin mundo-neminae, nadi denardo hodingo. Franklin Ríos-Jaimes, Magaly Figueroa-Rivera, Enrique Villarreal-Ríos, Lidia Martinez-González, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez Panel FilmArray gastrointestinal como herramienta diagnóstica en población adulta: experiencia en un hospital privado 777
- Maria José Ortega-Chavarria, Silvia Nayeli Ahumada-Zavala, Marco Antonio Rodriguez-Cervera, Cesar A Vega-López, Vic Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia

- Laracterization de patenties con obeta-fatasemia en una instruction de aina compiginada, inedenin, colombia Lina Maria Martinez-Sanchez, Manuela Carvajal-Alzate, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara Yanaz Diferencias clínico-ventilatorias entre pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 con criterios para traqueotomía comparados con quienes no cumplian criterios Martha Jeanneth Jiménez-Rodríguez, Juan Antonio Lugo-Machado, Adridan Everardo Charles-Lozano, Fernanda Verana Barragán-Marquez, Alejandra Quintero-Bauman, Mario Andrés Sepúlveda-Martinez, José Poblo Luna-Valenzuela, Regina Jacobo-Pinelli, Oscar Said Rodríguez-Quintana, José Alberto Guerrero-Paz, Edwin Miguel Canché-Martin, José Roberto Reina-Loaiza,
- Efecto de la comunicación con dispositivos móviles en pacientes hospitalizados por COVID-19
 Miguel Ángel Fernández-Ortega, Paola Nájera-Chávez, Efrén Raúl Ponce-Rosas, Rocío Dávila-Mendoza, Daniel Alejandro Muñiz-Salinas, Omar Rodríguez-Mendoza, Verónica Sánchez-Pozos,
 Carlos Lenin Pliego-Reyes
- Evaluación de cambios ultrasonográficos tempranos con el sistema de puntuación Global OMERACT-EULA (GLOESS) en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral
 - Cesar Alejandro Arce-Salinas, Hugo Alejandro Arriaga-Caraza, Aleni Alieta Paz-Viscarra, Lucía Comellas-Kirkup, José Alexandre-Mendoça, Yeremi Diaz-Galicia, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva

REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Síndrome de Guillain-Barré durante los brotes arbovirales en México
- Luis del Carpio-Orantes
 Separación de hemocomponentes en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 825 Oscar A Peñuela-Briceño Lina A Gómez

REVISIONES NARRATIVAS

- Cataratas en reumatología
- Leslie Lascurain, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Matilde Ruiz-Cruz Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora Gonzalo Alemán-Fernández del Campo, Pablo Alagón-Fernández del Campo
- 847
- Lesión renal aguda en cirrosis hepática Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Ignacio García-Juárez
- Hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en México: una visión general Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Erika Faride Rodríguez-Aguilar 859
- Criterios clínicos de muerte encefálica
- Jacob Garcia-Regalado, José Juan Escoto-López
 Síndrome de liberación de citocinas en infección por COVID-19 y administración de tocilizumab como opción terapéutica
 - Mónica Prado-Rodríauez, Yovani Robles-Abarca, Brenda Lizette González-Rocha, Fernando Soler-Delaado, César Manuel Esauivel-Victoria, Suria E Loza-Jalil

- Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central
 Carlos-Alberto Calderán-Ospina, Héctor Gonzalo Franco-González, Fernando Leal-Martínez, Agni Horacio Orozco-Vázquez, Salvador Plascencia-Pérez, José Héctor Sánchez-Mijangos

- Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular
- Estigmatización de pacientes con obesidad en el contexto médico y social Christian Emmanuel Guendulain-Sernas, Isaías Hernández-Torres, Geovani López-Ortiz

CASOS CLÍNICOS

- 921 Sindrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin
 Andrés Aguilar-Silva, Luis Del Carpio-Orantes, Alma Arely García-Nieva, Josué Eli Villegas-Dominguez
 828 Espectro de neuromiellitó pótica y sindrome de insuficiencia medular secundaria a azatioprina
 José Daniel Martinez-Mondragón, Ximena Torres-Cobrera, Juan Carlos Morales-Pásaccio, José Luis Torres-Cuevas, José Luis Torres-Escalante
 933 Trombosis venosa profunda asociada con mutación en el factor V de Leiden, MTHFR y síndrome de May-Thurner
- Oscar Villagómez-Figueroa, Héctor Infante-Sierra, Manuel Marquina-Ramírez, Roberto Cast Afección medular en astas posteriores, manifestación inicial de mieloma múltiple

- Alfonso Rodríguez-Ojeda, Fanny Aguas-Arce, Josefina García-González, Luisa Banda-García Insuficiencia adrenal por tuberculosis Elena González-Arnáiz, Lucia González-Roza, Beatriz Ramos-Bachiller, Diana Ariadel-Cobo, María D Ballesteros-Pomar Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: comunicación de un caso en Nuevo León, México
- 953
- Laura Gabriela Soto-Salazar, Saúl Favela-Aldaco, Estefania Boland-Rodríguez, Luis Ángel González-Vergara, Fernando García-Villarreal Trombosis sistémica simultánea como manifestación de COVID-19 960
- lesús Samuel Borges-López, Adán Rafael Mares-Orozco, José Luis Barón-Caballero, Eduardo Ayala-Hernández, Luis Manuel Borges-López

CARTAS AL EDITOR

- 964 Réplica: Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?
- Johan Azañero-Haro Neumomediastino primario
- Santiago Campbell-Silvo

RINCÓN DEL INTERNISTA

- Enfermedades que cambiaron la Historia

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO





NEXUS H[®]

Amlodipino 5mg / HCTZ 12.5mg

Para aquellos pacientes que no alcanzan su meta antihipertensiva y necesitan una terapia combinada.

El uso combinado de BCC

 (bloqueadores de los canales de calcio)
 más tiazidas en 30,791 pacientes
 concluye:

Es de gran utilidad en pacientes con hipertensión sistólica aislada y en el paciente de edad avanzada.

 La combinación tiene una significativa disminución del riesgo de:



Enfermedad cerebrovascular



NÚMERO DE ENTRADA: 193300202C1807



Senosiain_®





Medicina Interna



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo 2021-2022

4

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 Volumen 38 julio-agosto, 2022

La revista Medicina Interna de México es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (http://dgb. unam.mx/periodica/html), en el Directorio de Revistas Latindex (http://www.latindex.org) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

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

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

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

- Dolor articular¹
- 60 mg y 90 mg
 indicado en dolor crónico¹
- 120 mg indicado en dolor agudo¹

DO3COXEL®

Movilidad sin límites

Etoricoxib

 Potente inhibidor selectivo COX-2¹

Menor toxicidad gastrointestinal¹

- Sin efectos sobre la función plaquetaria¹
- 1 vez al día¹



Doscoxel® 120 mg



Doscoxel® 90 mg con 28 y 1/4 tebletes



Doscoxel® 60 mg



Aviso de publicidad No. 213300202C4799

Doscoxel[®] tabletas Reg. Núm. 120M2018 SSA IV

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx Referencia: 1. Informacion Amplia Para Prescribir (IPP-A) Doscoxel®

Medicina Interna

Volumen 38, Núm. 4, julio-agosto, 2022



CONTENIDO CONTENTS

EDITORIAL

741

Nancy Verónica Alva-Arroyo, Rubén Torres-García, José Carlos Gasca-Aldama, Raúl Carrillo-Esper

ARTÍCULOS ORIGINALES

753 Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas

Ricardo Sepúlveda, Dulce Renée Soto, Ulises Mercado Variación en las concentraciones de dímero D como pre-760 dictor de complicaciones en pacientes con COVID-19 Juan Luis Ontiveros-Austria, Karina Teresita González-Rodríguez, Eduardo Armando Reyes-Rodríguez, Elizabeth Vicencio-Lomelí, Juan Manuel Sánchez-Sánchez, Bruno Alexander Velázguez-Guevara, Jessica Valeria Andoney-Mayén, Gerardo Valdez-Vargas, Eleazar de Jesús Hernández-Patiño, Yareli Sarahi Aranda-Hernández, Raúl Gerardo

Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a 767 urgencias en pacientes con choque séptico Franklin Ríos-Jaimes, Magaly Figueroa-Rivera, Enrique Villarreal-Ríos, Lidia Martínez-González, Emma Rosa Vargas-

Daza, Linana Gancia-Rodriguez
Panel FilmArray gastrointestinal como herramienta diagnóstica en población adulta: experiencia en un hospital privado
María José Ortega-Chavarría, Silvia Nayeli Ahumada-Zavala,
Marco Antonio Rodríguez-Cervera, Cesar A Vega-López, 777 Víctor Huggo Córdova-Pluma

Daza, Liliana Galicia-Rodríguez

783 Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia Lina María Martínez-Sánchez, Manuela Carvajal-Alzate, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara-Yanez

791 Diferencias clínico-ventilatorias entre pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 con criterios para traqueotomía comparados con quienes no cumplían criterios Martha Jeanneth Jiménez-Rodríguez, Juan Antonio Lugo-Machado, Adrián Everardo Charles-Lozano, Fernanda Verana Barragán-Márquez, Alejandra Quintero-Bauman, Mario Andrés Sepúlveda-Martínez, José Pablo Luna-Valenzuela, Regina Jacobo-Pinelli, Oscar Said Rodríguez-Quintana, José Alberto Guerrero-Paz, Edwin Miguel Canché-Martín, José Roberto Reina-Loaiza, Noemí Sainz-Fuentes

Efecto de la comunicación con dispositivos móviles en 804 pacientes hospitalizados por COVID-19 Miguel Ángel Fernández-Ortega, Paola Nájera-Chávez, Efrén Raúl Ponce-Rosas, Rocío Dávila-Mendoza, Daniel Álejandro Muñiz-Salinas, Omar Rodríguez-Mendoza, Verónica Sánchez-Pozos, Carlos Lenin Pliego-Reyes

811 Evaluación de cambios ultrasonográficos tempranos con el sistema de puntuación Global OMERACT-EULA (GLOESS) en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral Cesar Alejandro Arce-Salinas, Hugo Alejandro Arriaga-Caraza, Aleni Alieta Paz-Viscarra, Lucía Comellas-Kirkup, José Alexandre-Mendoça, Yeremi Díaz-Galicia, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Síndrome de Guillain-Barré durante los brotes arbovirales 820 en México

Luis del Carpio-Orantes

Separación de hemocomponentes en pacientes críticamen-825 te enfermos por COVID-19 Oscar A Peñuela-Briceño, Lina A Gómez

REVISIONES NARRATIVAS

Cataratas en reumatología 831

Leslie Lascurain, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Matilde

EDITORIAL

Transhumanism

Nancy Verónica Alva-Arroyo, Rubén Torres-García, José Carlos Gasca-Aldama, Raúl Carrillo-Esper

ORIGINAL ARTICLES

Clinical presentation of patients with early rheumatoid 753 arthritis without rheumatoid factor and antibodies against citrullinated proteins-peptide

Ricardo Sepúlveda, Dulce Renée Soto, Ulises Mercado D dimer concentration variation as predictor of mortality 760 in patients with COVID-19

Juan Luis Ontiveros-Austria, Karina Teresita González-Rodríguez, Eduardo Armando Reyes-Rodríguez, Elizabeth Vicencio-Lomelí, Juan Manuel Sánchez-Sánchez, Bruno Alexander Velázguez-Guevara, Jessica Valeria Andoney-Mayén, Gerardo Valdez-Vargas, Eleazar de Jesús Hernández-Patiño, Yareli Sarahi Aranda-Hernández, Raúl Gerardo

Probability of death 24 hours after admission to the emer-767 gency department in patients with septic shock Franklin Ríos-Jaimes, Magaly Figueroa-Rivera, Enrique Villarreal-Ríos, Lidia Martínez-González, Emma Rosa Vargas-

Daza, Liliana Galicia-Rodríguez
FilmArray GI panel as diagnosis tool in adult population:
experience in a private hospital
María José Ortega-Chavarría, Silvia Nayeli Ahumada-Zavala,
Marco Antonio Rodríguez-Cervera, Cesar A Vega-López, 777 Víctor Huggo Córdova-Pluma

783 Characterization of patients with beta-thalassemia in a high complexity institution, Medellin, Colombia Lina María Martínez-Sánchez, Manuela Carvajal-Alzate,

Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara-Yanez Clinic-ventilatory differences between patients with orotracheal intubation due to COVID-19 with criteria for 791

tracheotomy compared with those without criteria Martha Jeanneth Jiménez-Rodríguez, Juan Antonio Lugo-Machado, Adrián Everardo Charles-Lozano, Fernanda Verana Barragán-Márquez, Alejandra Quintero-Bauman, Mario Andrés Sepúlveda-Martínez, José Pablo Luna-Valenzuela, Regina Jacobo-Pinelli, Oscar Said Rodríguez-Quintana, José Alberto Guerrero-Paz, Edwin Miguel Canché-Martín, José Roberto Reina-Loaiza, Noemí Sainz-Fuentes

Effect of communication with mobile devices in hospitalized patients due to COVID-19 804

Miguel Ángel Fernández-Ortega, Paola Nájera-Chávez, Efrén Raúl Ponce-Rosas, Rocío Dávila-Mendoza, Daniel Álejandro Muñiz-Salinas, Omar Rodríguez-Mendoza, Verónica Sánchez-Pozos, Carlos Lenin Pliego-Reyes

811 Reliability of the Global OMERACT-EULAR Score System (GLOESS) in patients starting tumor necrosis factor inhibitors against active rheumatoid arthritis

Cesar Alejandro Arce-Salinas, Hugo Alejandro Arriaga-Caraza, Áleni Alieta Paz-Viscarra, Lucía Comellas-Kirkup, José Alexandre-Mendoça, Yeremi Díaz-Galicia, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva

SYSTEMATIC REVIEWS

820 Guillain-Barre syndrome during arboviral outbreaks in Mexico

Luis del Carpio-Orantes

825 Separation of blood components in patients critically ill

Oscar A Peñuela-Briceño, Lina A Gómez

NARRATIVES REVIEWS

Cataracts in rheumatology

Leslie Lascurain, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Matilde

847



840 Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora
Gonzalo Alemán-Fernández del Campo, Pablo Alagón-

Fernández del Campo

Lesión renal aguda en cirrosis hepática Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Ignacio García-Juárez

859 Hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en México: una visión general

Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Erika Faride Rodríguez-Aguilar

868 Criterios clínicos de muerte encefálica

Jacob García-Regalado, José Juan Escoto-López
Síndrome de liberación de citocinas en infección por
COVID-19 y administración de tocilizumab como opción
terapéutica

Mónica Prado-Rodríguez, Yovani Robles-Abarca, Brenda Lizette González-Rocha, Fernando Soler-Delgado, César Manuel Esquivel-Victoria, Suria E Loza-Jalil

CONSENSO

887 Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central Carlos-Alberto Calderón-Ospina, Héctor Gonzalo Franco-González, Fernando Leal-Martínez, Agni Horacio Orozco-Vázquez, Salvador Plascencia-Pérez, José Héctor Sánchez-Mijangos

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

903 Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular Guillermo Murillo-Godínez

914 Estigmatización de pacientes con obesidad en el contexto médico y social

Christian Emmanuel Guendulain-Sernas, Isaías Hernández-Torres, Geovani López-Ortiz

CASOS CLÍNICOS

921 Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin

Andrés Aguilar-Silva, Luis Del Carpio-Orantes, Alma Arely García-Nieva, Josué Elí Villegas-Domínguez

928 Espectro de neuromielitis óptica y síndrome de insuficiencia medular secundaria a azatioprina José Daniel Martínez-Mondragón, Ximena Torres-Cabrera,

José Daniel Martínez-Mondragón, Ximena Torres-Cabrera, Juan Carlos Morales-Pascacio, José Luis Torres-Cuevas, José Luis Torres-Escalante

933 Trombosis venosa profunda asociada con mutación en el factor V de Leiden, MTHFR y síndrome de May-Thurner Oscar Villagómez-Figueroa, Héctor Infante-Sierra, Manuel Marquina-Ramírez, Roberto Castañeda-Caxiola

942 Afección medular en astas posteriores, manifestación inicial de mieloma múltiple

Alfonso Rodríguez-Ojeda, Fanny Aguas-Arce, Josefina

García-González, Luisa Banda-García Insuficiencia adrenal por tuberculosis

948 Insuficiencia adrenal por tuberculosis Elena González-Arnáiz, Lucía González-Roza, Beatriz Ramos-Bachiller, Diana Ariadel-Cobo, María D Ballesteros-

953 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: comunicación de un caso en Nuevo León, México
Laura Gabriela Soto-Salazar, Saúl Favela-Aldaco, Estefania Boland-Rodríguez, Luis Ángel González-Vergara, Fernando

960 Trombosis sistémica simultánea como manifestación de COVID-19

Jesús Samuel Borges-López, Adán Rafael Mares-Orozco, José Luis Barón-Caballero, Eduardo Ayala-Hernández, Luis Manuel Borges-López

CARTAS AL EDITOR

Réplica: Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? Johan Azañero-Haro

967 Neumomediastino primario Santiago Campbell-Silva

García-Villarreal

RINCÓN DEL INTERNISTA

971 Enfermedades que cambiaron la Historia Manuel Ramiro H 840 Antisynthetase syndrome. Diagnosis, clinical manifestations and treatment. The evidence so far
Gonzalo Alemán-Fernández del Campo, Pablo Alagón-Fernández del Campo

847 Acute kidney injury in hepatic cirrhosis
Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Diana Sánchez-Herrera, Raúl
Mellado-Orellana, Ignacio García-Juárez

859 Hepatitis C in people who inject drugs in Mexico: an overview
Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Erika Faride

Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Erika Faride Rodríguez-Aguilar

868 Clinical criteria of brain death

Jacob García-Regalado, José Juan Escoto-López

877 Cytokine release syndrome in infection due to COVID-19 and administration of tocilizumab as therapeutic option Mónica Prado-Rodríguez, Yovani Robles-Abarca, Brenda Lizette González-Rocha, Fernando Soler-Delgado, César Manuel Esquivel-Victoria, Suria E Loza-Jalil

CONSENSUS

887 Clinical use of neurotropic B vitamins in diseases of the peripheral nervous system in Mexico and Central America Carlos-Alberto Calderón-Ospina, Héctor Gonzalo Franco-González, Fernando Leal-Martínez, Agni Horacio Orozco-Vázquez, Salvador Plascencia-Pérez, José Héctor Sánchez-Mijangos

OPINION ARTICLES

903 Homocysteina, another cardiovascular risk factor
Guillermo Murillo-Godínez

Torres, Geovani López-Ortiz

914 Stigmatization of patients with obesity in the medical and social context

Christian Emmanuel Guendulain-Sernas, Isaías Hernández-

CLINICAL CASES

921 Nephrotic syndrome as initial manifestation of Hodgkin lymphoma

Ándrés Aguilar-Silva, Luis Del Carpio-Orantes, Alma Arely García-Nieva, Josué Elí Villegas-Domínguez

928 Spectrum of optic neuromyelitis and medullary failure syndrome secondary to azathioprine

José Daniel Martínez-Mondragón, Ximena Torres-Cabrera, Juan Carlos Morales-Pascacio, José Luis Torres-Cuevas, José Luis Torres-Escalante

933 Deep vein thrombosis associated to mutation in factor V Leiden, MTHFR and May-Thurner syndrome Oscar Villagómez-Figueroa, Héctor Infante-Sierra, Manuel

942 Medullar affection in posterior horns, initial manifestation of multiple myeloma

Alfonso Rodríguez-Ojeda, Fanny Aguas-Arce, Josefina García-González, Luisa Banda-García

948 Adrenal insufficiency due to tuberculosis

Elena González-Arnáiz, Lucía González-Roza, Beatriz Ramos-Bachiller, Diana Ariadel-Cobo, María D Ballesteros-Pomar

953 Creutzfeldt-Jakob disease: a report of a case in Nuevo Leon, Mexico

Laura Gabriela Soto-Salazar, Saúl Favela-Aldaco, Estefania Boland-Rodríguez, Luis Ángel González-Vergara, Fernando García-Villarreal

960 Simultaneous systemic thrombosis as a manifestation of COVID-19

Jesús Samuel Borges-López, Adán Rafael Mares-Orozco, José Luis Barón-Caballero, Eduardo Ayala-Hernández, Luis Manuel Borges-López

LETTERS TO THE EDITOR

964 Replica: Antimicrobial use and abuse in COVID-19: When is its use justified?

Johan Azañero-Haro

967 Primary pneumomediastinum Santiago Campbell-Silva

THE INTERNIST'S CORNER

971 Enfermedades que cambiaron la Historia
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 DÍA¹²







El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

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











https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.7731

Transhumanismo

Transhumanism.

Nancy Verónica Alva-Arroyo,¹ Rubén Torres-García,² José Carlos Gasca-Aldama,³ Raúl Carrillo-Esper⁴

ANTECEDENTES

En varios diálogos, en particular *Fedro, Timeo* y *República*, Platón dividió la vida en tres partes: vida vegetal, vida animal y vida racional. Todas las criaturas vivientes poseían la primera en forma de nutrición y reproducción, los animales, además, eran capaces de sentir y moverse, y los humanos también tenían almas racionales.¹

El alumno de Platón, Aristóteles, tenía una noción diferente en la que los seres vivos tenían una forma, un material y una orientación hacia un fin apropiados (*De Anima*, 412a1-416b). Aristóteles sostuvo que la vida es una forma de movimiento propio, perpetuación o alteración propia. Para Aristóteles, la capacidad de resistir perturbaciones internas y externas era la distinción esencial entre los seres vivos y los objetos no vivos.

Siglos más tarde, Descartes trazó una distinción más nítida entre la vida animal y la vida racional que entre los objetos inanimados y la vida animal. Éste fue un alejamiento de los enfoques medievales, que habían ampliado la brecha entre vegetales y animales. Para Descartes, los animales son análogos a relojes complejos y carecen de la vida interior o espiritual central para la experiencia humana.¹

El siglo XX vio disiparse en gran medida la división mecanicista/vitalista. A pesar de las dificultades descritas anteriormente sobre las definiciones, cientos de científicos, filósofos y otros han intentado definir la vida. Gran parte del interés está motivado por la nueva ciencia y las nuevas tecnologías, incluida la vida artificial, la biología sintética, los orígenes de la vida y la astrobiología, que complican el problema al

- ¹ Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México, Médico adscrito, Anestesiología-Medicina Crítica.
- ² Maestro en Filosofía y Derecho, Profesor de Filosofía, Universidad Anáhuac, Ciudad de México, México.
- ³ Urgencias-Medicina Crítica, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.
- ⁴ Academia Nacional de México. Coordinador Académico, Colegio de Medicina Interna de México.

Recibido: junio 2022 Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper raulcarrilloesper@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Alva-Arroyo NV, Torres-García R, Gasca-Aldama JC, Carrillo-Esper R. Transhumanismo. Med Int Méx 2022; 38 (4): 741-751.

www.medicinainterna.org.mx 741

violar algunas de las agrupaciones tradicionales de propiedades asociadas con la vida.

La mayoría de los científicos y filósofos contemporáneos creen que se puede crear vida, pero existe un amplio desacuerdo en cuanto a lo que se debe recrear para que algo sea vida. En enfoques funcionales, la mera organización formal lo bastante similar a los organismos puede ser suficiente. Los robots (*hardware*) o los programas informáticos (*software*) configurados de manera compleja podrían calificar. Este punto de vista se conoce como Vida Artificial Fuerte (A-Life) y ha recibido gran parte del mismo rechazo que el enfoque de Inteligencia Artificial Fuerte.

Inseparable de la cuestión de la naturaleza de la vida está la cuestión de su origen. Los pensadores antiguos y modernos aceptaban que la vida a menudo surgía espontáneamente de la no vida. Dos siglos de experimentos finalmente anularon esta opinión ampliamente aceptada, que culminó con los experimentos de la botella con cuello de cisne de Louis Pasteur. Desde entonces, el rompecabezas del origen de la vida ha sido uno de los más grandes e importantes de toda la ciencia.¹

Es bien sabido que Darwin guardó silencio sobre el problema, confesó que imaginaba que la vida se originaba en "un pequeño estanque cálido". El trabajo posterior sobre el tema fue escaso hasta el decenio de 1920, cuando Alexander Oparin y JBS Haldane propusieron de forma independiente la hipótesis sobre el origen de la vida en las primeras condiciones plausibles de la Tierra. Como estudiante de posgrado en el decenio de 1950, Stanley Miller probó la propuesta y descubrió docenas de aminoácidos en la mezcla. Desde entonces, el campo de los estudios sobre los orígenes de la vida se ha expandido dramáticamente.

Nuestros primeros registros confiables de este planeta, hace unos 3500 millones de años, contienen evidencia de fósiles microbianos, incluidas formas distintivas que se correlacionan con los tamaños y formas de los procariotas actuales, así como proporciones de carbono características de la vida tal como la conocemos.²

El término transhumanar fue utilizado por Dante Alighieri en la Divina Comedia, para referirse a la meta última del hombre constituida por la experiencia de ser elevado por la Gracia Divina, más allá de lo humano, hacia la realización total y transcendente en Dios, hacia la Bienaventuranza. Esa palabra transhumanar. Ella alude al hombre que crece y trasciende de su condición humana limitada mediante obras que le permiten llegar a la gloria. Pero, a veces, el hombre puede olvidar que está destinado a tal metamorfosis y, como menciona Dante, no sabe pasar de la condición de gusano a la de mariposa.³

Las tecnologías del siglo XXI amenazan con hacer de los seres humanos una especie en peligro de extinción. Los científicos y filósofos insisten en que el progreso acelerado en las tecnologías inquietantes, tales como la inteligencia artificial, la robótica, la ingeniería genética y la nanotecnología pueden entenderse como singularidad tecnológica; es decir, como un evento que puede cambiar profundamente la civilización humana y, a lo mejor, la propia naturaleza del hombre, y que lo podremos comprobar posiblemente a mediados del siglo XXI.

En 2004 Francis Fukuyama calificó al transhumanismo como la idea más peligrosa del mundo explicando que golpear la fatalidad casi con seguridad denota un problema digno de consideración seria, especialmente dada la centralidad de la biomédica tecnológica a sus fines.⁴



EL TRANSHUMANISMO

Se define como una ideología que busca evangelizar sus metas de superación humana. Debido a que el transhumanismo cubre una amplia gama de ideas, distinguimos las concepciones moderadas de las fuertes y encontramos las concepciones fuertes más problemáticas que las moderadas. Hay varias formas de argumento dependiendo de los que están a favor o en contra del transhumanismo, se destaca en particular crítica, la arbitrariedad moral, lo que socava ambas formas de transhumanismo.⁵

Una dificultad para los críticos del transhumanismo es que una amplia gama de puntos de vista cae bajo su etiqueta.

Es de esperar que cualquier ideología se transforme a lo largo del tiempo y no menos importante en respuesta a críticas externas. Sin embargo, el transhumanismo crítico se enfrenta al problema adicional de identificar un objetivo robusto, que permanece inmóvil el tiempo suficiente para ubicarlo correctamente en estos días, impulsados por la web sin construir un "hombre de paja" terminado con la más mínima brisa filosófica.

Un filósofo de Oxford y cofundador de The World Transhumanist Association (WTA), Nick Bostrom, ha escrito sobre el deseo del transhumanismo de hacer bueno "a medias" un proyecto que es la naturaleza humana. Uno de los defensores más célebres del transhumanismo es Max More, cuyo sitio web dice "no más dioses, ni más fe, ni más espaldas tímidas. El futuro pertenece a la poshumanidad".6

Fuertes defensores del transhumanismo se ven comprometidos en un proyecto cuyo fin es superar los límites de la naturaleza humana. Si ésta es la afirmación fundamental, o meramente el reclamo central, no está claro. Estas limitaciones los llevan a asumir posturas negativas hacia ellos: cómo son, la preocupación por la apariencia, capacidades sensoriales, inteligencia, esperanza de vida y vulnerabilidad a dañar. Según el programa de transhumanismo extremo, la tecnología puede utilizarse para mejorar enormemente la vida de una persona, la inteligencia y adaptar su apariencia a lo que desean, alargar su vida, tal vez hasta la inmortalidad, y reducir enormemente su vulnerabilidad al daño.^{6,7}

Esto puede hacerse por explotación de diversos tipos de tecnología, incluida la ingeniería genética, cibernética, computación y nanotecnología.

Los defensores del transhumanismo argumentan que el reclutamiento o el despliegue de estos diversos tipos de tecnología pueden producir personas que son inteligentes e inmortales, pero que no son miembros de la especie Homo sapiens. Su tipo de especie será ser ambigua, por ejemplo, si son *cyborgs* (en parte humanos, parte máquina) o, si son totalmente máquinas, lo harán carecer de características genéticas comunes con los seres humanos.⁷

"Un profundo desajuste entre la existencia y su manifestación. Esta desalineación produce cuerpos tan transformados, disociados y asincronizados, que su único resultado es una gran mutación. Los cuerpos ciberpunks son horribles, extraños y misteriosos (piensa en Alien, Robocop, Terminator, etc.), porque no tienen apego a cualquier estructura biológica".8

POSHUMANISMO

El proyecto poshumanista propone dirigir la evolución de los seres humanos promoviendo su mejora a través de medios tecnológicos para crear una variedad de entidades que tendrán pocas o ninguna característica común con los humanos actuales.⁹

El transhumanismo y el poshumanismo son utopías tecnocientíficas americanas que se están apoderando de las utopías políticas europeas del siglo XIX. Estas nuevas narraciones de ingenieros autoproclamados profetas suenan no solo ingenuas, sino también tóxicas. Ensalzan el instinto de poder del ser humano y su deseo de vencer a la muerte, que son las nuevas promesas de la era digital.¹⁰

DIFERENCIAS DE TRANSHUMANISMO CON POSHUMANISMO

El transhumanismo promueve una ideología que promete un avance humano positivo a través de la aplicación de tecnologías nuevas y aún no realizadas. Detrás de todo hay un espíritu libertario casado con una escatología muy cristiana que promete una transformación milagrosa que responderá a las necesidades humanas y reparará las fallas humanas.¹¹

El punto focal del poshumanismo no consiste como tal en una aceptación acrítica de las promesas tecnológicas, como ocurre con el transhumanismo, sino en una total contaminación e hibridación del ser humano con otros seres vivos y máquinas. El cambio de perspectiva que emprende el poshumanismo sería, pues, un cambio de paradigma en la antropología. Al igual que el ecologismo, el poshumanismo, para obtener la contaminación total y la apertura del hombre a la alteridad, propone la eliminación y fluidificación de las fronteras, negando así incluso la identidad del hombre y, con ella, la posibilidad misma de apertura. Sin embargo, al negar la identidad, se niega la condición de posibilidad del pensamiento, tal como se ha manifestado en la historia hasta ahora.12

TRANSHUMANISMO EN LA MEDICINA

En la biomedicina contemporánea, los nuevos medicamentos y tecnologías pueden utilizarse

no solo para curar a los pacientes, sino también para potenciar las capacidades humanas: diseño genético, alteración de las funciones cognitivas y emocionales, aumento de la esperanza de vida o potenciación del rendimiento deportivo. Esta evolución representa un cambio paradigmático en la práctica médica. Ya no se espera la mera restauración de la salud. Lo que se requiere es "la perfectibilidad del ser humano". 13

El futuro de la enfermería en los países occidentales pronto estará vinculado con la aparición de la robótica para la provisión eficiente y rentable de cuidados fundamentales. Su aparición y funciones en el cuidado del cuerpo y, más ampliamente, en ayudar a las personas con sus actividades de la vida diaria tiene enormes implicaciones para la profesión y la atención de la salud. A pesar de esta importancia, la forma en que la enfermería entiende y responderá a las tendencias y desarrollos tecnológicos no se refleja suficientemente en el discurso de las profesiones.¹⁴

LAS HIPÓTESIS DE SINGULARIDAD

Se refieren a dos escenarios distintos, el primero reivindica la aparición de los agentes artificiales superinteligentes, cuyas mentes sintéticas se sustentan en algún tipo de *software*, dando como resultado la aceleración del progreso de la informática o lo que resulta de una explosión de la inteligencia, un proceso en el que las mentes inteligentes entran en ciclos de automejora, con nueva y más inteligencia. En este sentido, el proceso de inteligencia artificial y de aprendizaje automático impulsa o puede aumentar la inteligencia de la máquina más allá de cualquier ser humano. En términos de Alan Turing en 1951: "En algún momento debemos y tienen que esperar que las máquinas tomen el control".¹⁵

Por el contrario, los transhumanistas exploran el escenario de la confianza en el progreso, que representa las mejoras tecnológicas en el ser hu-



mano. Puntualmente, hablan de la ampliación de las mejoras cognitivas, cuyo objetivo es dirigirse a la conformación de una raza poshumana que supere las actuales limitaciones del hombre, tanto físicas como mentales, y vencer el envejecimiento, la muerte y las enfermedades. ¹⁶ Para Eden y su grupo, este proceso determina que "La naturaleza de tal singularidad es una 'explosión' de biointeligencia".

Para Pearce los transhumanos y los poshumanos conservan su esencia biológica fundamental. Otros autores plantean que el pleno funcionamiento del cerebro, o emulaciones autónomas cerebrales (subidas), puede llegar a ser construido pronto por la "ingeniería inversa" del cerebro de cualquier humano. Si es completamente funcional o incluso consciente, la noción de personalidad debe ser revisada profundamente. Evento en el cual el campo gravitacional se hace infinito. Para estos estudiosos, "la singularidad tecnológica es una conjetura acerca del surgimiento de mentes superinteligentes" y el transhumanismo es "una mirada global que busca entender lo desconocido, anticipar el riesgo, y crear un futuro ventajoso para la humanidad, incluyendo las superinteligencias no biológicas que podemos llegar a ser o a crear". En la práctica, los investigadores reúnen los dos conceptos al considerar que los transhumanistas presuponen una singularidad tecnológica. Por otro lado, Vinge define el concepto de singularidad tecnológica de la siguiente manera:

SINGULARIDAD

La palabra singularidad no implica que alguna variable se vaya al infinito. El término viene de la noción de que, si el progreso físico con la computación llega a ser suficientemente bueno, entonces tendremos criaturas que serán más inteligentes que los humanos. En este punto la humanidad no estará en el centro de la discusión. El mundo será dirigido por aquellas otras inte-

ligencias. Esto es fundamentalmente una forma diferente de progreso técnico. El cambio será esencialmente desconocido, desconocido en una forma diferente en comparación con el cambio tecnológico que ha habido en el pasado.¹⁶

La singularidad tecnológica es un evento que puede transformar profundamente la civilización humana y, posiblemente, la propia naturaleza del hombre. Seguramente lo podremos constatar hacia mediados del siglo XXI. Singularidad tecnológica que es común a todos los discursos de los singularistas, quienes la entienden como el resultado de un proceso cada vez más veloz, que puede producir el cambio de la existencia hasta ahora conocida del hombre, pero que, como lo afirman los poshumanistas, puede ser benéfica para la humanidad. Los que están en contra de la singularidad tecnológica suponen que la aceleración y la discontinuidad llevarán a la destrucción de la humanidad. Sin embargo, una tercera interpretación, que conjuga las anteriores, considera que si bien se da una aceleración que conducirá a una singularidad, este proceso no tendrá ese carácter trágico, sino que será un punto cero en donde se iniciará una nueva y desconocida existencia "humana". 16,17

Propugna de la singularidad tecnológica, acelerar la argumentación en favor de la confirmación de su hipótesis. En lo fundamental, el planteamiento parte de reconocer que el estudio de la historia de la tecnología pone de presente que el progreso tecnológico se ha acelerado durante un buen tiempo. Esta aceleración puede continuar durante algunas décadas y los logros tecnológicos serán de tal magnitud, que nuestros cuerpos, mentes, sociedades y las economías se transformarán por completo. Por tanto, es posible que esta transformación ocurra. Para Kurzweil (2005) esto puede estar sucediendo a mediados del siglo, "alrededor del año 2045. El cambio será tan revolucionario que constituirá una ruptura en el tejido de la historia humana". 16,17

EL TRANSHUMANISMO ES UNA FILOSOFÍA

De moda; la utopía del momento. Algunos llegan a considerarla como la cosmovisión propia de la época posmoderna, dominada por el culto a la técnica; el único gran relato posible tras el descrédito en el que han caído todos los demás.

Su principal reclamo radica en haber sabido conectar con los deseos insatisfechos de amplios sectores de la población en los países más desarrollados; deseos un tanto difusos, que el transhumanismo ha tenido la habilidad de centrar en objetivos que parecían fuera de nuestro alcance y que ahora, sin embargo, se presentan como seguros y de disfrute irrenunciable para quienes buscan novísimas formas de consumo o estar simplemente al día respecto a lo que la tecnología marca como la siguiente oleada de avances. Se convierte así en el único proyecto de salvación laica, pretendidamente realizable aquí, en este mundo, capaz de atraer fieles seguidores en un número considerable, a los que, y esto no es un logro menor, les hace recuperar la confianza en el poder de la mente humana como garante del progreso material y de un futuro mejor, al tiempo que no los obliga a ninguna renuncia inmediata, ni a cambiar demasiado sus formas actuales de vida y de pensamiento: no es necesario apuntarse a ninguna yihad, ni hay que salir a las plazas a levantar los adoquines, sino que se puede seguir siendo tranquilamente un miembro normalizado de la sociedad y dedicar con esmero el tiempo libre al cultivo personal.18

Francis Fukuyama, desde un punto de vista bioconservador, considera peligrosas las intervenciones que se han hecho desde la biotecnología y la genética sobre la condición humana para mejorar sus capacidades.

Estos bioconservadores o tecnofóbicos se caracterizarían por tener una posición conservadora

frente a la técnica y a la tecnología en dos niveles: por un lado, la condición "ontológica" del ser humano "transhumano", y por el otro la inequidad moral que genera una división entre los seres humanos "transhumanos" y aquellos que no puedan acceder a estos beneficios técnicos. Ante estos miedos y críticas, Bostrom, apelando a aquel principio de responsabilidad que teorizará Hans Jonas, acude a una solución que busque la dignidad de la condición poshumana, que nazca de las intervenciones transhumanistas a la condición orgánica y natural de la especie humana, y que siempre irá en progreso de algo peor a algo mejor.¹⁹

La negación del concepto de dignidad humana, es decir, de la idea de que hay algo único en la raza humana que da derecho a todos los miembros de la especie a un estado moral más alto que el resto del mundo natural nos conduce por un camino muy peligroso.

Esta visión cerrada y esencialista de la dignidad humana hace que esta postura bioconservadora tenga un sesgo dualista a la hora de analizar la técnica, porque la ve como un conjunto de artefactos externos que vulneran la conservación natural del ser humano, ignorando que la técnica no ha sido algo externo a la condición humana, sino que es su condición de posibilidad. Por ejemplo, según Ortega y Gasset, el ser humano no solo nace para responder a las necesidades del medio (como lo haría un animal no humano), sino que tiene la opción de modificar sus circunstancias a través de una "segunda naturaleza", ya que el animal humano no solo responde ante un existir, sino que es responsable de sus circunstancias, lo cual lo habilita no solo para vivir, sino para buscar un vivir bien, un bienestar.20

Es decir, la técnica vendría a hacer las veces de sustituta y complementaria de una falta o carencia natural. Por ejemplo, el retoño humano requiere de una incubadora que hace las veces de "útero



sustituto" mientras termina de acondicionarse para enfrentar su medio, contrario a los cachorros de perro que no necesitan de dicho aparato técnico. Estas ideas son deudoras de una tradición filosófica que pensaba la relación de la naturaleza del ser humano y su entorno artificial y natural. Por ejemplo, en escritos tales como El hombre: Su naturaleza y su lugar en el mundo, de 1940, y El hombre en la era de la tecnología, de 1957, Arnold Gehlen desarrolla la tesis del hombre como "ser deficitario". Parte del supuesto de que el hombre es un ser orgánicamente "desvalido"; es decir, que no está dotado por la naturaleza con órganos especializados capaces de adaptarse al medio ambiente. No tiene, como otros animales, órganos de ataque, de defensa o de huida. No está revestido de pelaje ni preparado para la intemperie, carece de alas para volar, entre otras.²⁰

Ante la imposibilidad orgánica de adaptarse al medio ambiente, el animal humano debe crear un medio ambiente artificial que le permita producirse a sí mismo con relativa independencia del mundo orgánico. Así pues, al ser el hombre un ser carente por naturaleza, incapaz de adaptarse a ningún ambiente natural, debe fabricarse una "naturaleza segunda", un artificio que sustituye, como una especie de prótesis, el equipamiento del animal humano desde su naturaleza. Sería imposible que el ser humano, el animal humano, pudiera sobrevivir sin una técnica, unos pasos metodológicamente organizados que lo conduzcan a sobreponerse y a actuar frente a la naturaleza que le es hostil.²⁰

La capacidad interna; se conoce como las características de una persona (los rasgos de su personalidad, sus capacidades intelectuales y emocionales, su estado de salud, etc.) que son sumamente relevantes para sus capacidades combinadas, pero viene bien distinguir aquellas de estas últimas, de las que no son más que una parte. Son los estados de la persona (que no son fijos, sino dinámicos).

Impulsa el desarrollo de algunas capacidades internas de sus miembros, y, por otro lado, al mismo tiempo, podría estarles negando y coartando medios para que puedan expresar dichas capacidades. Un ejemplo ilustrativo al respecto: "Muchas sociedades educan a las personas para que sean capaces de ejercer su libertad de expresión a nivel interno, pero luego les niegan esa libertad en la práctica reprimiéndola".²⁰

Lo anterior se puede ver, entre otros casos, en las expresiones de libertad de culto religioso o el derecho al voto y a la participación política. Estas capacidades internas y combinadas se complementan con las capacidades básicas, aquéllas que ya no dependen de los rasgos genotípicos ni culturales de las personas, sino del ambiente, del contexto en el cual dichas personas se desarrollan.^{20,21}

TRANSHUMANISMO CULTURAL O CRÍTICO

Asimismo, es útil distinguir entre un transhumanismo cultural o crítico (que suele preferir el apelativo de "poshumanismo") y un transhumanismo tecnocientífico. El primero estaría inspirado en la crítica posmoderna al ideal humanista realizada por autores como Foucault, Derrida y Deleuze, así como por corrientes de pensamiento como el feminismo, los estudios poscoloniales, los estudios culturales, el posmodernismo y el ecologismo radical. Quizás el texto más representativo e influyente de esta modalidad sea el Manifiesto ciborg de Donna Haraway, publicado en 1985. El transhumanismo cultural no busca tanto la transformación medicalizada o mecanizada del ser humano (a la que incluso rechaza por sus compromisos ideológicos y por su visión ingenua de los problemas) cuanto realiza una crítica de la concepción de lo humano considerada como natural y transmitida de ese modo generación tras generación (Cuadro 1). Trata, sobre todo, de mostrar las debilidades

Cuadro 1. Línea del tiempo del término transhumanismo

Año	Autor	Término usado	
Divina comedia	Dante Alighieri	Transhumanar	
1923	Haldane publica el ensayo <i>Daedalus; or Science</i> and the future	Aplicación de la genética y otras ciencias recientes	
1957	Julian Huxley el primer director de la UNESCO, miembro de la First Humanist Society of New York y presidente de la Internacional Humanist and Ethical Union	Transhumanismo: la especie humana puede, si lo desea, trascenderse, no solo esporádicamente, ur individuo aquí de una manera, otro allí de otra forma, sino en su totalidad, como humanidad. Necesitamos un nombre para esta nueva creencia Quizás Transhumanismo pueda servir: el hombre sigue siendo hombre, pero transcendiéndose, a través de la realización de las nuevas posibilidado.	
1960	Marvin Minsky estudia las relaciones entre la inteligencia humana y artificial	Inteligencia artificial	
1966	FM Esfandiary, más conocido como FM_2030	Identifica como transhumanos a quienes adoptan la tecnología, los nuevos estilos de vida y los puntos de vista sobre la transición a la poshumanidad	
1972	Robert Ettinger	Escribe el libro Man into Superman	
1973	FM230	Publica el <i>Manifiesto Up-wingers</i> con el objetivo de estimular el activismo transhumanista de manera consciente, fomentando una ideología futurista de tercer vía	
1980	Primeros grupos transhumanistas en la Universidad de California	Esta universidad es el principal centro de pensamiento transhumanista	
1982	Vita More	Escribe el <i>Transhumanist Arts Statement</i> y seis años más tarde produce el programa <i>TransCentury Update</i>	
1986	Eric Drexler	Explora nanotecnología y funda el Foresight Institute	
1980	Alcor Life Extension Foundation	Primera compañía en desarrollar tecnología criónica verdaderamente eficaz	
1988	Max More (Max O'Connor)	Funda el Extropian Institute y plasma su doctrina en sus famosos <i>Principles of Extropy</i>	
1990	Se establece uno de los principales fundamentos del transhumanismo contemporáneo	Max More: "El transhumanismo es una filosofía que busca guiarnos hacia una condición poshumana"	
1998	Nick Bostrom es conocido por sus trabajos sobre el principio antrópico, el riesgo existencial, la ética sobre el perfeccionamiento humano, los riesgos de la superinteligencia y el consecuencialismo. Obtuvo un PhD en la Escuela de Economía y Ciencia Política de Londres	Confundó junto a David Pearce la Asociación Transhumanista Mundial	
1999	Se emite la declaración transhumanista	Establece definiciones formales sobre el transhumanismo y da respuestas concretas a muchos de los cuestionamientos a dicho movimiento	



conceptuales y los presupuestos acríticos que están detrás de esa concepción, forjada en lo esencial por el humanismo moderno, la cual es denunciada como un producto de prejuicios eurocéntricos, racistas, sexistas y especieístas. Es en ese sentido en el que debe entenderse la proclama de que el poshumano no es una entidad que haya que esperar en el futuro, sino que ya somos poshumanos. *Poshumano* es un término útil para explorar modos de comprometerse afirmativamente con el presente.^{20,21}

En cuanto al transhumanismo tecnocientífico, tiene a su vez dos vertientes. La primera de ellas está inspirada en los trabajos especulativos de científicos e ingenieros provenientes en buena parte del campo de la inteligencia artificial, de la ingeniería de software y de la robótica. El libro de Hans Moravec Mind Children, publicado en 1988, anuncia con excitación un futuro posbiológico en el que los seres humanos serán sustituidos en el control de este planeta por sus descendientes mentales o culturales: los robots superinteligentes, y se juega con la idea de la inmortalidad conseguida mediante el procedimiento de verter nuestra mente, que es vista en todo momento como un mero software, en un nuevo hardware, esta vez duradero, es decir, en una máquina.21

La segunda vertiente del transhumanismo tecnocientífico es la que tiene una base biológica y médica, sobre todo farmacológica y genética. Está representada fundamentalmente por los defensores del "biomejoramiento humano" o "mejoramiento biomédico". Entre sus representantes más destacados están John Harris, Julian Savulescu y George Church, aunque es muy posible que ninguno de ellos aceptara el calificativo de "transhumanista". La ingeniería genética realizada hasta ahora, que comienza a ser designada como "clásica", en su aplicación posible al ser humano puede marcarse como objetivos alcanzables en un futuro más o menos lejano la eliminación de genes defectuosos, la potenciación de genes con cualidades deseables e incluso la inserción en nuestro genoma de genes procedentes de otras especies, pero desde comienzos de este siglo los científicos disponen de una herramienta potencialmente mucho más poderosa: la biología sintética.

En última instancia, lo que busca el transhumanismo tecnocientífico es la superación tecnológica del ser humano y su conversión en un (ciber) organismo genéticamente rediseñado y potenciado.²¹

TRANSHUMANISMO Y BIOÉTICA

El transhumano (humano+) es solo el individuo en fase de transición hacia el poshumano (humano++). El transhumanismo es una potente ideología que pretende constituirse en un nuevo paradigma y que tiene como credo filosófico la superación de las limitaciones del hombre, a través de la razón, aplicando la ciencia y la tecnología, constituyendo un problema bioético, debido a que la puesta en práctica de sus ideas podría atentar contra la dignidad humana.²²

Huxley se inspira en la terminología del Dante, pero cambia el significado. El proceso de transhumanación ya no es un don que otorga la Gracia Divina, sino que se ha convertido en un trabajo, una dura tarea a realizar por la propia humanidad, a través de la aplicación de la tecnología.²²

El concepto pasa así de significar la superación de la infelicidad humana en virtud de la Gracia de Dios, a la superación de la propia naturaleza humana, gracias a la ciencia, en tanto obra exclusivamente humana.²³

El movimiento transhumanista se apoya en el reconocimiento de tres libertades básicas: libertad morfológica, libertad reproductiva y libertad

cognitiva, de cara a garantizar a los individuos el empleo de la tecnología para convertirse progresivamente en transhumanos.

La bioética personalista ontológicamente fundada encuentra su basamento en la filosofía personalista, en general y, dentro del personalismo, en el personalismo ontológico, en particular. El anclaje en el personalismo ontológico surge no solo de la índole de sus contenidos, sino también porque aporta una teoría que logra estructurar y articular adecuadamente todos los elementos esenciales. El personalismo ontológico toma como concepto estructural de su antropología a la persona y, desde esa óptica desarrolla temas como la corporalidad y la corporeidad. El principialismo anglosajón carece de un sistema antropológico de referencia que justifique sus principios y que permita superar las posibles contraposiciones entre ellos, no logrando proporcionar un contexto hermenéutico para su aplicación.24

El transhumanismo desprecia la vida natural, entendiendo que debe ser superada. Dicho desprecio se refleja en la propuesta de procedimientos de *up load* de la mente a un dispositivo digital, prescindiendo totalmente del cuerpo físico, para lograr que el individuo supere los límites naturales, logrando una supuesta pseudoinmortalidad.

Para ser libres es imprescindible estar vivos, porque la vida es una condición necesaria para el ejercicio de la libertad. La libertad no puede darse sin la vida física. Para ser libre es necesario ser viviente. No se puede ser libre si no se tiene vida.

La vida es anterior a la libertad. Cuando la libertad suprime la vida es una libertad que se suprime a sí misma. El transhumanismo niega todo tipo de límite a sus aspiraciones. Cualquier limitación a la voluntad de poder puesta en acción

se vive como un acto de censura inconcebible, como un acto de coacción arbitrario contra las legítimas aspiraciones de toda persona a realizar sus deseos. Para esta corriente de pensamiento, todo lo que se puede hacer, se debe hacer.²⁴

La ruptura con el presente, con la realidad, es la única emancipación posible. El transhumano aparece como negador consciente de la naturaleza presente, pues solamente a partir de esa negación es como logra trascender los límites del tiempo y dar el salto al futuro al que debe volver. Entonces, ¿cuál es el destino futuro del ser humano? "Nosotros somos cósmicos". El destino de la humanidad es logar la unidad con el universo, convertirse en la conciencia rectora del cosmos. Ése es el cambio al que está destinado el ser humano según Esfandiary. La visión transhumanista del filósofo iraní no difiere mucho de cualquier mística, que reduce al individuo a nada para poder identificarse con la totalidad de la realidad.

No podemos comprender la aparición del transhumanismo actual, representado, por ejemplo, por Humanity Plus, el Future of Humanity Institute o la Singularity University, sin las ideas de Julian Huxley, Pierre Teilhard de Chardin, Fereidoun M Esfandiary o Timothy Leary. Estos y otros autores que quedan en el tintero, como los cosmistas rusos, constituyen el cuerpo teórico e histórico de la idea transhumanista, aquélla que comprende que el destino histórico del ser humano es dirigir conscientemente la evolución humana.²⁴

CONCLUSIONES

El transhumanismo nos promete la libertad de las limitaciones biológicas inherentes a nuestra naturaleza. Pretende potenciar las capacidades físicas, emocionales y cognitivas abriendo así nuevas posibilidades y horizontes de experiencia. Debido a que muchas aspiraciones transhumanistas se asemejan a las del dominio de la religión, este artículo comparte una revisión



de los conceptos iniciales hasta la actualidad del transhumanismo.

Nos encontramos en un momento de singularidad esencial en la historia de la humanidad. El acelerado progreso tecnológico nos está acercando a un punto de no retorno, en el que la inteligencia computacional alcanzará tal nivel de complejidad que será capaz de mejorarse a sí misma. Una vez la tecnología ingrese en esta dinámica de autoaprendizaje, la dependencia humana quedará superada, abriendo un nuevo campo de autonomía y eficiencia que conducirá inevitablemente hacia un progreso de la inteligencia artificial sin precedentes.

REFERENCIAS

- Descartes R. Tratado sobre el hombre. The Nature of Life: Classical and Contemporary Perspectives from Philosophy and Science. Cambridge University Press, 2010; 1 (1): 15-20.
- Schopf I, William J. Microfósiles del pedernal del ápice del Arcaico temprano: nueva evidencia de la antigüedad de la vida. Science 1993; 260 (5108): 640-646.
- 3. Dante A. La divina comedia. Ed. I-II. Montaner y Simón Editores. Barcelona, 1884; 255: 1-584.
- Fukuyama F. Transhumanism. Foreign Policy 2004; 124
 (2): 42-44.
- Mc Namee M, Edwards S. Transhumanism, medical technology and slippery slopes. J Med Ethics 2006; 32 (0): 513-518. doi: 10.1136/jme.2005.013789.
- Boström N. The fable of the dragon tyrant. J Med Ethics. 2005; 31(1):231–237.
- Boström N. Human genetic enhancements: a transhumanist perspective. J Value Inquiry 2004; 37 (1): 493-506.
- Dyens O. The evolution of man: technology takes over. Can J Communication 2003; 28 (2): 239-240.

- Mendz G, Cook M. Posthumanism: Creation of 'New Men' through technological innovation. New Bioeth. 2021; 27 (3): 197-218. https://doi.org/10.1080/20502877.2021. 1953266.
- Fischer H. Myth analysis of transhumanism. J Int Bioethique Ethique Sci 2018; 29 (3): 204-231.
- Koch T. Transhumanis, moral perfection, and those 76 trombones. J Med Philos 2020; 45 (2): 179-192. doi: 10.1093/jmp/jhz040.
- Valera L. Posthumanism: beyond humanism? Cuad Bioet 2014; 85 (1): 481-91.
- Missa J. Should medicine encourage doing? Biomedical engineering ideals and the issue of improving humans. Bull Mem Acad R Med Belg 2011; 166 (1): 59-61.
- Archibald MM, Barnard A. Futurism in nursing: Technology, robotics, and the fundamentals of care. JCN Clinical Nursing 2018; 27: 2473-2480. doi: 10.1111/jocn.14081.
- Diéguez, A. Transhumanismo: la búsqueda tecnológica del mejoramiento humano. 1ª ed. Barcelona: Herder Editorial; 2017.
- Kurzweil R. La singularidad está cerca. Cuando los humanos trascendamos la biología. 3ª ed. Berlín: Lola books; 2012.
- Latorre S. Ética para máquinas. 1ª ed. Barcelona: Editorial Ariel; 2019.
- Moreno Ortiz, J. Tecnología, agencia y transhumanismo.
 1ª ed. Bogotá: Editorial USTA; 2020.
- Diéguez A. Cuerpos inadecuados: el desafío transhumanista a la filosofía. 1ª ed. Barcelona: Editorial Herder; 2021.
- Paramés M. Transhumanismo y bioética: una aproximación al paradigma transhumanista desde la bioética personalista ontológicamente fundada. Vida y ética 2016; 17 (1): 1-30.
- 21. Enciclopedia Stanford de Filosofía.
- Monterde R. Génesis histórica del transhumanismo: Evolución de una idea. Cuadernos de Bioética 2021; 32 (105): 141-148.
- Postigo E. Naturaleza humana y problemas bioéticos del transhumanismo y el mejoramiento humano. En: Humanidad Infinita. 1º ed. Madrid: Editorial Internacionales Universitarias: 2016.
- Melado J. Transhumanismo (humanity+): La ideología que nos viene. Pax et emerita 2010; 1 (1): 205-228.

DOLOR NEUROPÁTICO1

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

- Fibromialgia¹
 - Neuropatía¹
 - Neuralgia¹
- Epilepsia¹
- TAG¹





Doble impacto al dolor: central y periférico

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

• 75 mg _y 150 mg¹







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

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



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5198

Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas

Clinical presentation of patients with early rheumatoid arthritis without rheumatoid factor and antibodies against citrullinated proteins-peptide.

Ricardo Sepúlveda, Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Comparar la manifestación clínica y seguimiento a 12 meses en pacientes con artritis reumatoide seronegativa y seropositiva con criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos entre 2010 y 2019 con artritis reumatoide temprana, agrupados en artritis reumatoide seropositiva a anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) y negativa a factor reumatoide y ACPA. El seguimiento se realizó a los 12 meses con el índice clínico de actividad de enfermedad, la función articular, el número de articulaciones inflamadas y el porcentaje de remisión.

RESULTADOS: Se incluyeron 313 pacientes, de los que 253 tenían artritis reumatoide seropositiva a anticuerpos contra proteínas citrulinadas y 60 eran negativos. De estos últimos se excluyeron 21 pacientes con menos de 10 articulaciones inflamadas. No hubo diferencia en la edad entre ambos grupos. El 95% de los sujetos con artritis reumatoide seronegativa tenía índice clínico de actividad de enfermedad grave *vs* 67% de los positivos (p = 0006). Hubo tendencia a la discapacidad grave (p = 0.06) y mayor número de articulaciones inflamadas en pacientes con artritis reumatoide seronegativa. El seguimiento a 12 meses no mostró diferencia en el porcentaje de remisión, discapacidad y número de articulaciones inflamadas.

CONCLUSIONES: En términos clínicos, la manifestación de la artritis reumatoide seronegativa es grave. En ausencia de autoanticuerpos, los pacientes seronegativos requieren más de 10 articulaciones inflamadas para reunir los criterios ACR/EULAR 2010.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide; factor reumatoide; seguimiento.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the clinical presentation and 12-month follow-up of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis patients who met 2010 ACR/EULAR criteria.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective observational study was done including patients with early rheumatoid arthritis who were grouped in seropositive rheumatoid arthritis to antibodies against citrullinated proteins-peptide (ACPA) with or without rheumatoid factor and rheumatoid arthritis patients without these autoantibodies. Follow-up was carried out at 12 months with clinical disease activity index, health assessment questionnaire, number of swollen joints and percentage of remission.

RESULTS: There were included 313 patients: 253 had seropositive rheumatoid arthritis and 60 seronegative rheumatoid arthritis. Of these, 21 patients with less than 10 swollen joints were excluded. There was no difference in the age between

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

Recibido: 18 de enero 2021 Aceptado: 9 de mayo 2021

Correspondencia

Ulises Mercado abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sepúlveda R, Soto DR, Mercado U. Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Med Int Méx 2022; 38 (4): 753-759.

www.medicinainterna.org.mx 753

both groups; 95% of seronegative rheumatoid arthritis and 67% of seropositive rheumatoid arthritis patients presented severe clinical disease activity index (p = 0006). There was a trend in severe disability (p = 0.06) and a greater number of swollen joints in seronegative rheumatoid arthritis patients. The 12-month follow-up showed no difference in the percentage of remission, disability and number of swollen joints between groups.

CONCLUSIONS: Clinically the presentation of seronegative rheumatoid arthritis is severe. In the absence of autoantibodies, seronegative patients require more than 10 swollen joints to meet the 2010 ACR/EULAR criteria.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor; Follow-up.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide se ha agrupado en dos subtipos de acuerdo con la presencia o ausencia de factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) en: artritis reumatoide seropositiva y artritis reumatoide seronegativa. La artritis reumatoide seropositiva se asocia con artritis severa, erosiones articulares y factores de riesgo bien identificados, como el tabaquismo y alelos HLA-DRβ1 con epítope compartido, mientras la artritis reumatoide seronegativa a ACPA se ha asociado con genes HLA -DR3 e IRF-5.1-5 Alrededor del 20 al 30% de los sujetos con artritis reumatoide no tienen ACPA o factor reumatoide, aunque pueden manifestar enfermedad con erosiones. Es posible la presencia de otros autoanticuerpos, por ejemplo, factor reumatoide IgA en lugar de factor reumatoide IgM, anti-vimentina o anti-proteínas carbamiladas (anti-pCar). Los anti-pCar se expresan en una gran proporción de pacientes con artritis reumatoide, que incluyen pacientes negativos a ACPA.^{6,7} Algunos estudios encuentran que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa pueden tener niveles basales más altos de inflamación que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva, aunque esto es controvertido.8-11

El diagnóstico de artritis reumatoide temprana¹² incluye cuatro variables: 1) duración de síntomas durante 6 semanas o más (un punto); 2) afección poliarticular (más de 10 articulaciones pequeñas) predominantemente de articulaciones pequeñas (5 puntos); 3) PCR o VSG (un punto), y 4) factor reumatoide o anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) con el mismo peso; el valor máximo es de 3 puntos. Una puntuación total de 6 o más puntos es necesaria para el diagnóstico de artritis reumatoide temprana. Con poliartritis de más de 10 articulaciones inflamadas (5 puntos) y la duración de los síntomas (un punto) se establece el diagnóstico de artritis reumatoide. En este estudio el objetivo fue investigar si los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tienen más actividad inflamatoria basal y mayor remisión que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional que incluyó pacientes con artritis reumatoide temprana (12 o menos meses de duración de síntomas) atendidos entre 2010 y 2019. De 313 pacientes, 253 fueron seropositivos a ACPA con o sin factor reumatoide IgM, quienes reunían criterios de clasificación de artritis reumatoide del ACR/EULAR 2010, y 60



pacientes fueron seronegativos a factor reumatoide IgM v ACPA. Se excluyeron 21 pacientes con artritis reumatoide seronegativa que no tenían más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas, sujetos menores de 18 años y pacientes que estaban recibiendo fármacos modificadores de enfermedad convencionales. En la presentación se midieron la actividad de enfermedad por el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI, puntuación mayor de 22 indica actividad grave), DAS28/VSG (> 5.1 indica actividad grave), el número de articulaciones inflamadas, la función articular (HAQ > 1.2 indica discapacidad grave). A los 12 meses se midieron el CDAI, HAQ, el número de articulaciones inflamadas y el porcentaje de remisión. Todos los pacientes recibieron metotrexato como tratamiento de primera elección, con cloroquina o sulfasalazina y dosis bajas de prednisona disminuyendo la dosis progresivamente. Los fármacos biológicos se prescribieron a 4 pacientes por un tiempo demasiado corto.

Colección de datos

De 60 pacientes con artritis reumatoide seronegativa, solo 39 reunieron criterios de clasificación de artritis reumatoide con más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas y 253 con artritis reumatoide seropositiva. Los pacientes seronegativos se parearon por edad ± 5 años con 253 pacientes seropositivos (39 vs 117). Se registraron las características clínicas y demográficas, como la edad, sexo, duración de la enfermedad, presencia de ACPA, VSG mm/h, el número de articulaciones inflamadas, el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI, que es la suma del número de articulaciones con dolor e inflamación en 28 articulaciones) y la evaluación global del médico y del paciente (0-10). El factor reumatoide se determinó mayormente por la prueba de aglutinación en látex (≥ 1:160) y ACPA por electroquimioluminiscencia (> 17 U/mL). La VSG no pudo determinarse en todos los pacientes a su ingreso.

Seguimiento

Ambos grupos se siguieron a los 12 meses evaluando el número de articulaciones inflamadas, el índice clínico de actividad de enfermedad sin VSG o PCR (CDAI), la función articular (HAQ) y el porcentaje de remisión.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, medianas y proporciones. Para la diferencia entre medianas se utilizó la prueba de Mann-Whitney (Minitab 16) y para variables categóricas la prueba χ^2 . Un valor p menor de 0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS

Como se observa en el Cuadro 1, la edad fue similar (42 vs 42, p = 0-93). El 61 y el 88% de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva tuvieron factor reumatoide y ACPA positivos, respectivamente y ambos se encontraron positivos en el 48% de los casos. Al ingreso los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tuvieron mayor actividad por índice clínico de actividad de enfermedad que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva: 95 vs 67% y mayor número de articulaciones inflamadas. No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos utilizando el DAS28 con VSG ni en la función articular (Figura 1). El seguimiento a 12 meses (Figura 2) no mostró diferencia estadística en el índice clínico de actividad de enfermedad, HAQ, el número de articulaciones inflamadas y en el porcentaje de remisión.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tuvieron más inflamación en la manifestación, con porcentaje de remisión similar a la de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva, probablemente

Cuadro 1. Características basales de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva y seronegativa con duración de síntomas de 12 meses o menos

	Artritis reumatoide seronegativa (n = 60)	Artritis reumatoide seropositiva (n = 253)	р
Con criterios de ACR/EULAR 2010	39	253	
Pareados por edad ± 5 años	39	117	
Edad (mediana, años)	42	42	0.93
Sexo (mujeres, %)	36 (92)	94 (80)	0.0000001
Duración de enfermedad (meses, mediana)	8	5	0.002
FR positivo ≥ 160 (%)		61	
ACPA positivo > 17 U/mL (%)]		88	
FR +ACPA positivos (%)		48	
VSG (mediana), mm/h	35	40	0.88

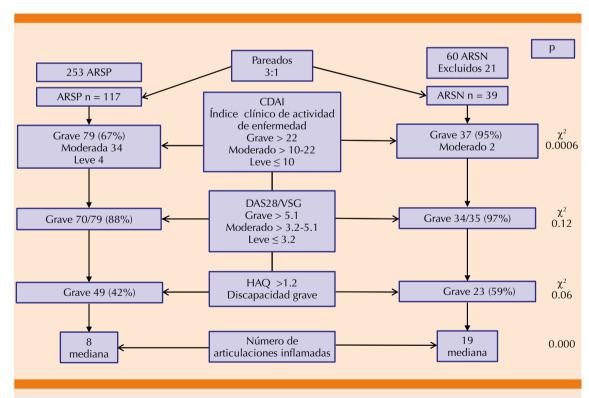


Figura 1. Características basales de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva (ARSP) y seronegativa (ARSN) con duración de síntomas de 12 meses o menos. Criterios ACR/EULAR 2010.



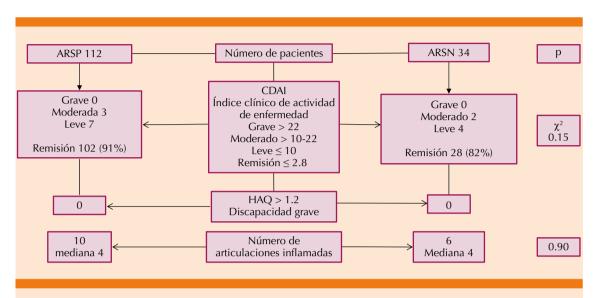


Figura 2. Seguimiento a 12 meses de pacientes con artritis reumatoide seropositiva (ARSP) y seronegativa (ARSN).

debido al tratamiento de elección con metotrexato y el inicio farmacológico temprano. Este estudio solo incluyó pacientes quienes reunieron criterios de clasificación de artritis reumatoide del ACR/EULAR 2010. Característicamente los pacientes tenían más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas (que da una puntuación de 5), ausencia de autoanticuerpos en pocos casos de artritis reumatoide seronegativa (factor reumatoide IgM, ACPA), VSG en algunos casos para calcular el DAS28. La poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas excluye otros tipos de artritis seronegativas, como las espondiloartropatías.

Los criterios ACR/EULAR 2010 otorgan hasta 3 puntos a los marcadores serológicos para detectar pacientes con artritis reumatoide temprana en el curso de enfermedad y al menos una a tres articulaciones pequeñas inflamadas da un valor de 2 puntos y la duración de la enfermedad por 6 o más semanas agrega un punto. Nuestro estudio incluyó pacientes con artritis reumatoide sin la existencia de autoanticuerpos y con poliartritis simétrica con

enfermedad más activa por índice clínico de actividad de enfermedad en la manifestación debido a que los pacientes recibieron en los primeros 12 meses fármacos modificadores de enfermedad sin evidencia de daño articular por radiología, pero se detectaron nódulos subcutáneos en artritis reumatoide seropositiva y en artritis reumatoide seronegativa. Barra y colaboradores⁸ reportaron una cohorte de 841 pacientes con artritis reumatoide temprana; 216 (26%) tenían artritis reumatoide seronegativa con enfermedad basal más severa, comparada con 625 pacientes con artritis reumatoide seropositiva. El seguimiento mostró buena respuesta al tratamiento y menor probabilidad de padecer enfermedad erosiva en sujetos con artritis reumatoide seronegativa (Cuadro 2). Nordberg y su grupo9 estudiaron a 234 pacientes con artritis reumatoide temprana, 36 (15%) tenían artritis reumatoide seronegativa. Además de la medición de actividad clínica utilizaron US para las articulaciones. Los autores encontraron grados más altos de inflamación en los pacientes con artritis reumatoide seronegativa que en los que

Cuadro 2. Estudios de artritis reumatoide temprana seronegativa y seropositiva utilizando criterios ACR/EULAR 2010

Autor	Tipo de estudio	Núm. de pacientes	Medición de actividad de la enfermedad DAS28 12 y 24 meses	Resultados	Observaciones
Barra L, et al. J Rheumatol 2014	Cohorte CATCH	Total 841 N = 216 (26%) con AR seronegativa vs AR seropositiva N = 625	DAS28 12 y 24 meses de seguimiento	Artritis reumatoide seronegativa con actividad de enfermedad más severa	Artritis reumatoide seronegativa con buena respuesta al tratamiento
Nordberg, et al. Ann Rheum Dis 2017	Cohorte	236 seropositivos y 36 (15%) seronegativos	DAS28, ultrasonido de articulaciones	Artritis reumatoide seronegativa con actividad de enfermedad más severa clínicamente y por ultrasonido	Los pacientes con artritis reumatoide seronegativa requieren más afección de articulaciones para completar criterios ACR/EULAR 2010
Choi Tsang-Tae, et al. PLoS One 2018	Comparativo pareado	201 con AR seropositiva y 40 con AR seronegativa	DAS28 basal, 12 y 24 meses	Mayor actividad de enfermedad. Resultados radiológicos similares	Artritis reumatoide seronegativa con mejor respuesta al tratamiento
Mouterde G, et al. Arthritis Res Ther 2019	Cohorte multicéntrico	Total 748 354 seronegativos y 394 seropositivos	DAS28 , HAQ- DI, seguimiento durante 36 meses con radiografía	Menor actividad basal de enfermedad en seronegativos y menor progresión radiográfica	Pacientes seronegativos con enfermedad basal menos severa y menor progresión radiográfica

tenían artritis reumatoide seropositiva. Choi y Lee¹⁰ hicieron un estudio comparativo pareado que incluyó 201 pacientes con artritis reumatoide seropositiva y 40 con artritis reumatoide seronegativa. Los autores concluyeron que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa manifestaron más actividad basal y mejor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes con artritis reumatoide seropositiva. Recientemente Mouterde y colaboradores¹¹ mostraron que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa a factor reumatoide y ACPA tienen menor inflamación basal y menor progresión radiológica durante el seguimiento que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva. La divergencia en los resultados puede atribuirse a diferencias en las poblaciones seleccionadas, criterios de inclusión y medidas de actividad de enfermedad entre pacientes.¹¹

CONCLUSIONES

En nuestros casos los pacientes con artritis reumatoide temprana sin autoanticuerpos (factor reumatoide IgM, ACPA) se manifestaron con enfermedad más activa y menos grave. Durante el seguimiento a 12 meses ningún paciente tuvo otro tipo de artritis seronegativa y el factor reumatoide IgM fue persistentemente negativo. Desafortunadamente no se obtuvo la velocidad de sedimentación globular en todos los casos y en nuestro medio se utiliza la medición de proteína C reactiva (PCR) a dilución y no es apropiada para calcular el DAS28.



REFERENCIAS

- Daha NA, Toes REM. Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 202-203. doi: 10.1038/nrrheum.2011.28.
- Ajeganova S, Huizinga TWJ. Seronegative and seropositive RA: alike but different? Nat Rev Rheumatol 2014; 11: 8-9. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.194.
- Padyukov LL, Mark Seielstad M, Ong RTH, Bo Ding B, Rönnelid J, Seddighzadeh, M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis 2011; 70: 259-265. doi: 10.1136/ard.2009.126821.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review.
 Ann Rheum Dis 2006; 65: 845-851. doi: 10.1136/ard 2006 051391.
- Van der Helm-van Mill AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. Arthritis Res Ther 2008; 10: 205. doi: 10.1186/ar2384.
- Shi R, Knevel P, Siwannalai MP, van der Linden GM, Janssen PA, van Veelen, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. Proc Natl Acad Sci. USA 2011;108:17372-77.
- Truchetet ME, Dublanc S, Bamtchte T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C et al. Association of the presence of anti-

- carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: data from the French ESPOIR cohort. Arthritis Rheum 2017; 69: 2292-2302. doi: 10.1002/art.40237.
- Barra L, Pope JE, Orav JE Boire G, Haraoui B, Hitchon C et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. J Rheumatol 2014; 4: 2361-9. DOI: https://doi.org/10.3899/ jrheum.140082
- Nordberg LB, Liligraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, Uhlig T, Jonsson K, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. Ann Rheum Dis 2017; 76: 341-45. doi: 10.1136/ annrheumdis-2015-208873.
- Choi ST, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. PLoS ONE 2018, 13: 1-10. doi: 10.1371/journal. pone.0195550.
- Mouterde G, Cheval NR, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieude P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. Arthritis Res Ther 2019; 21: 140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum 2010; 69: 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.

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.



es Quadriacción

Alivia los Quadros Dermatológicos¹



Consultar IPP QUADRILOID



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















https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5350

Variación en las concentraciones de dímero D como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19

D dimer concentration variation as predictor of mortality in patients with COVID-19.

Juan Luis Ontiveros-Austria, ¹ Karina Teresita González-Rodríguez, ² Eduardo Armando Reyes-Rodríguez,³ Elizabeth Vicencio-Lomelí,⁴ Juan Manuel Sánchez-Sánchez,⁵ Bruno Alexander Velázquez-Guevara. 1 Jessica Valeria Andonev-Mayén. 1 Gerardo Valdez-Vargas, ¹ Eleazar de Jesús Hernández-Patiño, ¹ Yareli Sarahi Aranda-Hernández, ¹ Raúl Gerardo Rodríguez-López1

Resumen

OBJETIVO: Evaluar las concentraciones de dímero D posteriores al ingreso de pacientes con COVID-19 y estipular puntos de corte que se asocien con complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado en pacientes hospitalizados con criterios de severidad que comparó las concentraciones de dímero D al ingreso y a las 48 horas; se compararon las medias de dímero D y se estipularon puntos de corte.

RESULTADOS: Respecto al dímero D a las 48 horas, los pacientes que fallecieron tuvieron una media de 5380 ng/mL, a diferencia de los que no con 1811.3 ng/mL (p < 0.005); se estableció un punto de corte de 1725 ng/mL para predecir mortalidad con sensibilidad del 85.7%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%. La media de dímero D de los que requirieron ventilación mecánica invasiva fue de 4672.2 ng/mL contra 1652.6 ng/mL (p < 0.001) y el punto de corte de 1770 ng/mL predice ventilación mecánica invasiva con sensibilidad del 84.6%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%.

CONCLUSIONES: Las concentraciones de dímero D a las 48 horas de ingreso en pacientes con COVID-19 pueden descartar la aparición de complicaciones, por lo que este marcador es útil para determinar el riesgo de evoluciones adversas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; ventilación mecánica.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the D dimer levels after the admission of patients with CO-VID-19 and to stablish cut-off points that are associated with more complications.

MATERIALS AND METHODS: Prospective study with inpatients with severity criteria that compared the D dimer levels at admission and 48 hours later; mean D dimer concentrations were evaluated and cut-off points were stablished.

RESULTS: Considering D dimer 48 hours after admission, patients that did not survive had mean levels of 5380 ng/mL versus 1811.3 ng/mL among those that survived (p < 0.005); a cut-off point of 1725 ng/mL was stablished that predicted mortality with sensitivity of 85.7%, specificity of 63%, and negative predictive value of 89.4%. In the group of patients that required invasive mechanical ventilation, mean D dimer was 4672.2 ng/mL versus 1652.6 ng/mL in those who did not need it (p < 0.001) and a cut-off point of 1770 ng/mL was calculated which predicted invasive mechanical ventilation with sensitivity of 84.6%, specificity of 63%, and negative predictive value of 89.4%.

CONCLUSIONS: D dimer concentrations after 48 hours of admission can discard the development of complications, so its determination may be useful for determining the adverse evolution risk.

KEYWORDS: COVID-19; Mechanical ventilation.

- 1 Residente de Medicina Interna y hematóloga.
- ² Jefa de Laboratorio de Análisis Clínicos.
- ³ Jefe de Enseñanza e Investigación. ⁴ Jefe del Servicio de Medicina Interna.
- ⁵ Médico adscrito al Servicio de Infec-
- tología

Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

Recibido: 16 de febrero 2021 Aceptado: 5 de junio 2021

Correspondencia

Juan Luis Ontiveros Austria juanlontiverosa@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ontiveros-Austria JL. González-Rodríguez KT, Reyes-Rodríguez EA, Vicencio-Lomelí E. Sánchez-Sánchez JM. Velázquez-Guevara BA, Andoney-Mayén JV, Valdez-Vargas G, Hernández-Patiño EJ, Aranda-Hernández YS, Rodríguez-López RG. Variación en las concentraciones de dímero D como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (4): 760-766.

www.medicinainterna.org.mx



ANTECEDENTES

El coronavirus causante del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS-CoV-2) se identificó en la comunidad de Wuhan, China, en 2019 y forma parte del género de los betacoronavirus. De manera inicial produce daño al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina de las células endoteliales, macrófagos y linfocitos a través de la proteína S del virus y causa un espectro amplio de severidad. 2

En una segunda fase de la enfermedad existe una respuesta inflamatoria importante con mayor expresión de citocinas inflamatorias, fenómeno que se conoce como tormenta de citocinas que complica la evolución.³ Esta respuesta se agrava por factores que previamente ya estimulaban un estado inflamatorio crónico, como la diabetes, hipertensión arterial, obesidad e incluso la edad avanzada.⁴ Esto se refleja en la mortalidad de la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19) que varía entre el 2.3 y el 15% y en mayores de 80 años es de hasta el 14.8%, en pacientes con enfermedades cardiovasculares del 10.5% y con hipertensión arterial del 6%.⁵

A pesar de que la medición de las concentraciones séricas de interleucinas sería de utilidad para la evaluación del pronóstico de los pacientes y predecir complicaciones, es caro y poco accesible para la mayor parte de los centros hospitalarios por lo que es vital contar con biomarcadores más baratos y que aporten información útil.

La coagulopatía asociada con COVID-19 participa en la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) con el deterioro de la función respiratoria⁶ a través de la generación de trombosis pulmonar con mayor fuerza y resistencia a la fibrinólisis,⁷ mas no es el único factor que promueve el daño pulmonar, sino que

la infiltración a nivel alveolar de neutrófilos, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y depósitos de fibrina también tienen efectos nocivos.⁸

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que tiene un excelente valor predictivo negativo para descartar eventos trombóticos;9 sin embargo, sus concentraciones séricas también se elevan en procesos inflamatorios debido a la estimulación por interleucina 6 (IL-6).10 En un estudio con 171 pacientes de los que 118 sobrevivieron y 53 no, el incremento del dímero D al ingreso por encima de 1000 ng/mL se asoció con mayor mortalidad con razón de momios de 18.42 (2.65-128.55; p = 0.003).¹¹ En otro estudio comparativo de pacientes con COVID-19 contra pacientes con neumonía bacteriana en el que 53 mostraron mejoría mientras que 4 fallecieron, estos últimos mantuvieron concentraciones superiores de dímero D con respecto a los supervivientes, empero ponderan el hecho de que el proceso inflamatorio podría elevar el dímero D por acción de la IL-6 dada su correlación con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible¹² que le resta importancia en el diagnóstico de eventos trombóticos.

A pesar de que los eventos de trombosis no son diagnosticados de forma eficaz con el dímero D en el contexto de COVID-19, es cierto que su incremento se asocia con mayores complicaciones;¹³ sin embargo, en la población mexicana desconocemos las concentraciones de dímero D al ingreso, su comportamiento a lo largo de la enfermedad, así como el peso en el pronóstico de las mediciones seriadas.

El objetivo principal del estudio consistió en evaluar las diferencias en las medias de concentración de dímero D entre los pacientes que fallecieron o que requirieron ventilación mecánica invasiva; el objetivo secundario fue calcular un punto de corte que implicara menor riesgo de complicaciones e identificar el riesgo que confiere mostrar cifras por encima de éste.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo en pacientes hospitalizados con criterios de severidad que comparó las concentraciones de dímero D al ingreso y a las 48 horas; se compararon las medias de dímero D y se estipularon puntos de corte. De acuerdo con la Declaración de Helsinki y previa autorización del Comité de Ética, se evaluaron los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 moderado a severo según los criterios de la Organización Mundial de la Salud con frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno por oximetría de pulso menor de 90% y relación PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg, atendidos del 1 de abril al 30 de julio de 2020. Se registraron las comorbilidades, así como los datos clínicos y paraclínicos generales de ingreso, como biometría hemática, química sanguínea y marcadores de inflamación, como velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR ultrasensible. Se determinaron las concentraciones séricas de dímero D por método de inmunoturbidimetría con un equipo Sysmex CA-600, tanto al ingreso como a las 48 horas.

El tratamiento se administró de acuerdo con la medicina basada en evidencia vigente en ese momento; de manera sistemática se indicaron soluciones parenterales según el estado de hidratación y otros medicamentos, como hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, estatinas y dexametasona con base en el estudio RECO-VERY.¹⁴ Se administró heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).⁷

La estadística descriptiva se evaluó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y

medias para las continuas con su respectiva desviación estándar. Se establecieron asociaciones por medio de χ^2 o prueba exacta de Fisher; se realizaron correlaciones por medio de la prueba de Spearman y se compararon las medias de los grupos por medio de U de Mann-Whitney. Para establecer los puntos de corte se realizaron curvas ROC y se eligió el punto de mejor sensibilidad y especificidad. A través de regresión logística se establecieron las razones de momios y se consideró estadísticamente significativa un valor p menor de 0.05.

El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS versión 25.0 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 90 pacientes durante 4 meses cuyas características demográficas y síntomas de ingreso catalogados de acuerdo con la necesidad de ventilación mecánica invasiva se encuentran en el **Cuadro 1**; se incluyeron 19 mujeres (21.1%) con media de edad de la población general de 58.1 ± 12.6 años e índice de masa corporal de 32.15 ± 6.4 kg/m². La mortalidad intrahospitalaria fue del 35.6% con tiempo medio de seguimiento de 11.1 ± 8.8 días.

Los resultados de los análisis de laboratorio iniciales se muestran en el **Cuadro 2** de acuerdo con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y destaca entre los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva mayor leucocitosis a expensas de neutrófilos (10,475/µL contra 8097/µL; p < 0.005).

Dímero D

La media del dímero D de ingreso fue de 2129.15 \pm 2531.6 ng/mL en la población general; encontramos correlaciones moderadas entre el dímero D de ingreso y la edad (R = 0.337; p = 0.001) y la PCR (R = 0.455; p = 0.012).



Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con su unidad de admisión

	Total (89)	Sin ventilación mecánica invasiva (67)	Ventilación mecánica invasiva (22)	Valor de p
Edad, media (DE)	58.1 (12.6)	57.3 (13.3)	60.4 (10.6)	0.18^{a}
IMC, media (DE)	32.1 (6.4)	32.2 (6.9)	31.9 (4.8)	0.92ª
Sexo, frecuencia (%)				0.22 ^b
Masculino	71 (78.9)	55 (82.1)	15 (68.2)	
Femenino	19 (21.1)	12 (17.9)	7 (31.8)	
Hipertensión arterial, frecuencia (%)	45 (50)	33 (49.3)	11 (50)	0.57 ^b
Diabetes, frecuencia (%)	38 (42.2)	10 (45.5)	28 (41.8)	$0.80^{\rm b}$
Enfermedad renal, frecuencia(%)	5 (5.6)	5 (7.5)	0	NA
Número de comorbilidades, frecuencia (%)				0.78^{b}
Ninguna	30 (33.3)	22 (32.8)	8 (36.3)	
1	33 (36.7)	26 (38.8)	6 (27.2)	
2	18 (20.0)	12 (17.9)	6 (27.2)	
3	8 (8.9)	6 (8.9)	2 (9.0)	
4	1 (1.1)	1 (1.4)		
Cambios radiográficos, frecuencia (%)	89 (98.9)	66 (98.5)	22 (100)	0.56 ^b
Disnea, frecuencia (%)	87 (96.7)	66 (98.5)	20 (90.9)	0.15 ^b

DE: desviación estándar.

Los pacientes que fallecieron durante la hospitalización tuvieron media de dímero D al ingreso de 2547.93 ng/mL contra 1898.09 ng/mL en los que sobrevivieron (diferencia media de 649.83 ng/mL, IC95% -575.7-18,875.3; p = 0.129); en el caso de los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva durante su evolución, ingresaron con media de dímero D de 2952.43 ng/mL, mientras que los que no la requirieron tuvieron media de 1873.28 ng/mL (diferencia media 1,079.15 ng/mL, IC95% -149.06-2307.37; p = 0.196).

Se evaluaron en 42 casos las concentraciones de dímero D a las 48 horas posteriores al ingreso con promedio de 3030 ng/mL.

Catorce pacientes fallecieron y tuvieron un promedio de dímero D a las 48 horas de 5380.4 ng/ mL, a diferencia de los que lograron egresar con 1811.3 ng/mL (diferencia media de 3569 ng/mL, IC95% 1566.1-5572.1, p < 0.005); los pacientes cuyas concentraciones fueron superiores a 3000 ng/mL, que es el punto de corte que la ISTH estipuló de forma inicial para comenzar anticoagulación, tuvieron una razón de momios de 6.3 (IC95% 1.52-26.08; p = 0.011) para fallecer durante su hospitalización con respecto a los que tuvieron concentraciones inferiores. A través de una curva ROC se estableció un punto de corte de 1725 ng/mL con un área bajo la curva de 0.780 que representó sensibilidad del 85.7%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo

^a diferencia calculada por U de Mann-Whitney.

 $^{^{\}rm b}$ diferencia calculada por χ^2 .

Cuadro 2. Características bioquímicas de los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con su unidad de ingreso

	Sin ventilación mecánica invasiva (n = 89) Media (DE)	Ventilación mecánica invasiva (n = 22) Media (DE)	Valor de p
Leucocitos (/µL)	8,097 (2,901.9)	10,475 (2968.1)	$< 0.005^{a}$
Neutrófilos (/µL)	6,351.4 (2,690.7)	8,837 (3,144.7)	$< 0.005^{a}$
Linfocitos (/µL)	960 (431.9)	963 (373.9)	0.81a
Relación neutrófilos/linfocitos (/μL)	8.0 (5.3)	10.1 (6.7)	0.18 ^a
Plaquetas (/µL)	288,582 (326,231)	269,954 (80,605)	0.43^{a}
Glucosa (mg/dL)	154.4 (76.2)	179.8 (117)	0.75ª
Creatinina (mg/dL)	2.6 (4.6)	2.5 (7.7)	0.06^{a}
Tiempo de protrombina (segundos)	12.5 (12.1)	10.6 (0.74)	0.99^{a}
Tiempo de tromboplastina parcial activado (segundos)	25.1 (7.8)	27.6 (3.8)	0.98^{a}
Relación internacional normalizada	2.3 (5.4)	1.0 (0.07)	0.91ª
Alanino aminotransferasa (U/L)	55.1 (36.0)	47.6 (36.6)	0.23^{a}
Aspartato aminotransferasa (U/L)	58.8 (33.2)	55.3 (45.7)	0.22a
Proteína C reactiva (mg/dL)	501.7 (133.5)	266 (156.9)	0.23a
Deshidrogenasa láctica (U/L)	1,276 (179.1)	496.2 (146.1)	0.12ª

DE: desviación estándar.

del 89.4% para pronosticar el fallecimiento del paciente.

Trece pacientes (32.5%) requirieron ventilación mecánica invasiva y tuvieron una media de dímero D a las 48 horas del ingreso de 4672.2 ng/mL contra los que no la requirieron de 1652.6 ng/mL (diferencia media de 3933.7 ng/mL, IC95% 1910.8-5956.6, p < 0.001). Las concentraciones superiores a 3000 ng/mL representaron una razón de momios de 7.87 (IC95% 1.78-34.82; p < 0.05). Asimismo, en la curva ROC se obtuvo un punto de corte de 1770 ng/mL con un área bajo la curva de 0.830, que predice la necesidad de ventilación mecánica invasiva con sensibilidad del 84.6%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%.

DISCUSIÓN

En este estudio se logró determinar que existe una diferencia significativa en la media de dímero D a las 48 horas del ingreso de los pacientes que fallecen o requieren ventilación mecánica invasiva durante su estancia hospitalaria con respecto a los que no lo hacen; esto es similar a estudios previos en donde se observó que el incremento en las concentraciones de dímero D se asociaba con más complicaciones, sin establecer un punto de corte específico. 15,16 En estudios anteriores con pacientes con concentraciones de dímero D más elevadas al ingreso se observó que tuvieron enfermedades más severas que los pacientes con cifras más conservadoras. 17

^a diferencia calculada por U de Mann-Whitney.



La incidencia de trombosis en la población afectada por COVID-19 depende de la severidad y en pacientes no críticos se reporta en un 6.6%, mientras que en los críticos asciende hasta el 27.6%, ¹⁸ aunque las cifras de dímero D son constantemente elevadas independientemente de la severidad, por lo que se infiere que el incremento también es secundario a los procesos inflamatorios, como el caso de lo observado en el estudio realizado por Yu y colaboradores, quienes determinaron que los pacientes con mayor grado de inflamación vigilada con PCR y VSG tuvieron elevaciones más significativas de dímero D al ingreso y en las mediciones posteriores.¹²

Los valores inferiores a 1725 ng/mL permitieron catalogar a los pacientes con bajo riesgo de fallecer durante su evolución dado su valor predictivo negativo, por lo que nos orienta a establecer medidas terapéuticas más conservadoras. Este punto de corte se asemeja a lo sugerido por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, que recomienda que los pacientes con concentraciones superiores de 2000 ng/mL deben tener vigilancia estrecha por el alto riesgo de complicaciones.¹⁹

Existen artículos con otras poblaciones que establecen puntos de corte más bajos para la predicción de complicaciones;²⁰ sin embargo, la diferencia en las concentraciones puede deberse a los factores de riesgo, así como a las etnias participantes.

Por tanto, los cambios que ocurren en las concentraciones plasmáticas de dímero D durante las primeras horas de hospitalización fueron decisivos para estipular si el paciente tiene mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva o de fallecer de persistir con la misma evolución; asimismo, en pacientes con concentraciones más estables o con tendencia a la reducción tienen menor probabilidad de

complicarse. A pesar de que la mayoría de los pacientes ingresados por COVID-19 con datos de severidad muestran elevación de dímero D, los que no sobreviven tienden a incrementar aún más sus concentraciones.²¹

Es importante referir que el dímero D, además de ser útil para detectar procesos trombóticos, también se relaciona de forma estrecha con procesos inflamatorios que participan en la evolución adversa de los pacientes;¹² sin embargo, los procesos trombóticos en la microvasculatura son difíciles de diagnosticar y también pueden participar en las complicaciones asociadas con COVID-19,²² por lo que se han reevaluado los valores que pueden identificar la aparición de fenómenos trombóticos²³ que se ven complicados por las alteraciones hemostáticas que incrementan la fuerza del trombo y su resistencia a la fibrinólisis.⁶

Desde el inicio de la pandemia se ha observado que el incremento en las concentraciones de dímero D al ingreso se asocia con mayor mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva;²⁴ sin embargo, los estudios que implican puntos de corte son pequeños y requieren más evidencia, como es el caso de éste.

Agradecimientos

A todo el servicio de Medicina Interna por el apoyo brindado para realizar este trabajo; asimismo, agradecemos al laboratorio de análisis clínicos por la constancia en la determinación de biomarcadores.

REFERENCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med 2005; 202: 415-424. https://doi.org/10.1084%2Fjem.20050828.

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.
 J Autoimmun 2020; 109: 1024-1033. doi: 10.1016/j. jaut.2020.102433.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Crit Care Med 2020; XX: 1358-1364. doi: 10.1097/CCM.000000000004458.
- Gruppo collaborativo Terapia COVID-19 Lombardia Coordinamento. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19. Simit 2020: 1-15.
- Chandel A, Patolia S, Looby M, Dalton HJ, et al. Association of D-dimer and fibrinogen magnitude with hypercoagulability by thromboelastography in severe COVID-19 2. medRxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.07.27.20162842.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, Chuich T, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1548-1555. doi: 10.1111/jth.14872.
- Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. Int J Lab Hematol 2017; 39: 98-103. doi: 10.1111/ijlh.12665.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020; 135: 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in CO-VID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol 2020; 189: 846-847. doi: 10.1111/bjh.16727.
- Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. J Thromb Thrombolysis 2020; 50: 548-557. doi: 10.1007/s11239-020-02171-y.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.

- Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — Preliminary report. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. Thromb Res 2020; 196: 99-105. doi: 10.1016/j. thromres.2020.08.032.
- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. Life Sci 2020; 254: 1177-1188. doi: 10.1016/j. lfs.2020.117788.
- Yu H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. Thromb. Res 2020; 195: 219-225. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: A meta-Analysis. Epidemiol Infect 2020; 148: 1-7. doi: 10.1017/ S0950268820002022.
- 21. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. J Intensive Care 2020; 8: 1-11. https:// doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z.
- Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. Thromb Res 2020; 192: 23-26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
- Choi JJ, Wehmeyer GT, Li HA, Alshak MN, et al. D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 196: 318-321. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.022.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. Thromb Haemost 2020; 120: 876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

SUPRADOL®

Suprime el dolor...

- Posee gran actividad analgésica y antiinflamatoria¹
- Efectivo para dolor leve, moderado e intenso¹
- Alivia el dolor sin efectos de sedación y ansiedad¹
- Indicado cada 6 horas¹
- Supradol Duet® indicado cada 12 horas²



Cambie la expresión de su paciente.



Aviso de publicidad No. 213300202C5382

Supradol® tabletas Reg. Núm. 026M92 SSA IV. Supradol® 30mg sublingual Reg. Núm. 096M2000 SSA IV. Supradol® gel Reg. Núm. 260M99 SSA IV. Supradol F® tabletas Reg. Núm. 345M2006 SSA IV. Supradol® solución inyectable Reg. Núm. 036M92 SSA IV. Supradol Duet® solución inyectable Reg. Núm. 090M2014 SSA IV.

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

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



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5383

Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico

Probability of death 24 hours after admission to the emergency department in patients with septic shock.

Franklin Ríos-Jaimes, Magaly Figueroa-Rivera, Enrique Villarreal-Ríos, Lidia Martínez-González, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez

Resumen

OBJETIVO: Identificar a partir de delta CO₂ (ΔpCO₂) la probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias en pacientes con choque séptico.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte en pacientes con choque séptico atendidos en urgencias. Los casos fueron pacientes que a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias fallecieron; los controles, pacientes sin defunción a las 24 horas de ingreso. La diferencia veno-arterial de dióxido de carbono o delta de CO_2 (ΔpCO_2) se calculó al ingreso a urgencias con la fórmula $\Delta pCO_2 = P_vCO_2$ - P_aCO_2 , se midió en escala discreta y posteriormente se agrupó en dos categorías (punto de referencia 6). La edad se midió en años estratificando en décadas y posteriormente en dos grupos (punto de referencia 60).

RESULTADOS: El tamaño de la muestra fue de 25 casos y 55 controles. Cuando se utilizó el valor delta CO_2 en escala discreta y la edad del paciente en décadas para estimar la probabilidad de defunción en pacientes con choque séptico atendidos en urgencias, el modelo fue significativo ($\chi^2 = 36.70$, p = 0.000). La probabilidad de defunción fue del 92.1% cuando el valor delta CO_2 fue de 9 y la edad de 80 o más años.

CONCLUSIONES: El modelo integrado por Δ pCO $_2$ y edad predice la probabilidad de morir a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias en pacientes con choque séptico.

PALABRAS CLAVE: Choque séptico; CO₂; urgencias; defunción.

Abstract

OBJECTIVE: To identify, based on delta CO_2 (ΔpCO_2), the probability of death within 24 hours of admission to the emergency department in patients with septic shock.

MATERIALS AND METHODS: Cases and controls nested in a cohort in patients with septic shock in the emergency department. Cases, patients who died within 24 hours of admission to the emergency department; controls, patients who did not die 24 hours after admission. The veno-arterial difference in carbon dioxide or delta CO_2 (ΔpCO_2) was calculated on admission to the emergency department with the formula $\Delta pCO_2 = P_vCO_2 - P_aCO_2$, it was measured on a discrete scale and subsequently grouped into two categories (reference point 6). Age was measured in years, stratifying in decades and subsequently in two groups (reference point 60).

RESULTS: The sample size was 25 cases and 55 controls. When the discrete scale delta CO_2 value and the patient's age in decades were used to estimate the probability of death in patients with septic shock seen in the emergency department, the model was significant ($\chi^2 = 36.70$, p = 0.000). The probability of death was 92.1% when the delta CO_2 value was 9 and age 80 or more years.

CONCLUSIONS: The model integrated by ΔpCO_2 and age predicts the probability of dying within 24 hours of admission to the emergency department in patients with septic shock.

KEYWORDS: Septic shock; CO₂; Emergency; Death.

¹ Servicio de Urgencias, Hospital General Regional núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.
² Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro,

Recibido: 22 de febrero 2021 Aceptado: 12 de mayo 2021

Correspondencia

Franklin Ríos Jaimes franklinro85@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ríos-Jaimes F, Figueroa-Rivera M, Villarreal-Ríos E, Martínez-González L, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L. Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico. Med Int Méx 2022; 38 (4): 767-776.

www.medicinainterna.org.mx 767

ANTECEDENTES

La sepsis y el choque séptico son un importante problema de salud mundial, afectan a millones de personas cada año y matan a una de cada cuatro.¹

El choque séptico es un subgrupo de la sepsis caracterizado por alteración de la circulación subyacente, alteración celular y metabólica lo suficientemente profundas para aumentar considerablemente la mortalidad.^{2,3}

El mecanismo fisiopatológico principal contempla la activación de canales de potasio ATP sensibles en la membrana plasmática del músculo liso vascular, activación de óxido nítrico sintetasa inducible y deficiencia de hormona antidiurética; ^{4,5,6} la manifestación más grave es el choque resistente caracterizado por hipotensión persistente y disfunción multiorgánica –que requieren altas dosis de vasopresor, en general más de 0.5 µg/kg/min de norepinefrina o su equivalente⁷ – acompañadas de deficiente distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación e incremento en los cortocircuitos arteriovenosos, condición que culmina en hipoxia e hipoperfusión tisular.^{8,9}

Actualmente el estado de perfusión global del paciente séptico se determina midiendo la saturación de oxígeno en sangre (saturación venosa central [SvcO₂]), saturación venosa mixta [SvO₂]) y lactato sérico. Diversas guías han recomendado usar estos parámetros como marcador de perfusión tisular; ^{10,11,12} sin embargo existen limitaciones para su uso. ¹³ La hiperlactatemia en el choque séptico no siempre es causada por hipoxia tisular, ¹⁴ por tanto, estos marcadores deben complementarse con otras determinaciones, algunos autores han sugerido utilizar mediciones de dióxido de carbono arterial y venoso como marcador hemodinámico, metabólico y pronóstico en choque séptico. ^{15,16}

La diferencia veno-arterial de dióxido de carbono o delta de CO₂ (ΔpCO₂) consiste en la

toma simultánea de sangre venosa de la vena cava superior y sangre arterial, sometidas a estudio gasométrico y posteriormente calculando la diferencia de estos resultados (ΔpCO₂ = P_vCO₂-P_aCO₂).¹⁷ Se ha descrito la utilidad en la evaluación de una adecuada reanimación, también como predictor temprano de mortalidad en pacientes con choque circulatorio cuando su valor es mayor a 6 mmHg.¹⁸⁻²¹

Un Δ pCO $_2$ amplio puede explicarse por aumento de la pCO $_2$ venosa secundaria a disminución del gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular y aumento en la producción de CO $_2$ secundario a la amortiguación de iones hidrógeno por exceso de HCO $_3$. 22

En pacientes con choque séptico se sabe que delta CO₂ es un buen marcador clínico de mortalidad,²³ aunado a ello, es fácil de obtener y de bajo costo. En el servicio de urgencias, identificar el delta de CO₂ se convierte en una herramienta útil en el manejo y pronóstico temprano del paciente que puede incitar conductas terapéuticas más agresivas que modifiquen la historia natural del choque séptico.

En este contexto el objetivo del artículo es identificar a partir del delta de CO_2 (ΔpCO_2) la probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias en pacientes con diagnóstico de choque séptico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con diagnóstico de choque séptico atendidos en el servicio de urgencias de un hospital de seguridad social de la ciudad de Querétaro, México.

Se integraron dos grupos, el grupo de casos lo integraron los pacientes que a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias fallecieron; en



el grupo de controles se incluyeron los pacientes sin defunción a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias.

Se incluyeron pacientes mayores de 30 años o más, se excluyeron los sujetos con contraindicación para colocación de catéter venoso central.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la fórmula de porcentajes para dos poblaciones, con nivel de confianza del 95% (Z alfa = 1.64), poder de la prueba de 80% (Z beta = 0.84), en el grupo con defunción prevalencia de ΔpCO_2 superior a 6 del 80% (P1 = 0.80) y en el grupo sin mortalidad prevalencia de ΔpCO_2 superior a 6 del 30% (P2 = 0.30). El tamaño calculado correspondió a 15.95; no obstante, se trabajó con 25 casos y 55 controles, relación 1:2.2.

La técnica muestral fue no aleatoria por casos consecutivos usando como marco muestral el listado de pacientes atendidos en el servicio de urgencias con diagnóstico de choque séptico.

Las variables incluyeron sexo, características hemodinámicas al ingreso a urgencias (presión arterial, saturación venosa central y saturación venosa central ajustada), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, sobrepeso y obesidad, enfermedad pulmonar, enfermedad genitourinaria, enfermedad digestiva, enfermedad de tejidos blandos), edad medida en dos modalidades, en décadas y 60 años y más; la diferencia veno-arterial de dióxido de carbono o delta de CO₂ (ΔpCO₂) se calculó con la fórmula $\Delta pCO_2 = P_vCO_2 - P_aCO_2$ y posteriormente se integró en dos modalidades, en escala dicotómica (mayor a 6 o 6 y menos) y escala discreta (de 1 a 9); la mortalidad se midió a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias determinada por la ausencia de funciones vitales.

El plan de análisis estadístico incluyó promedio, desviación estándar, porcentaje, prueba de t

para poblaciones independientes, χ^2 , razón de momios, intervalos de confianza para razón de momios, regresión logística múltiple y cálculo de la probabilidad de ocurrencia del evento 1/ (1+e-y). Se plantearon cuatro modelos, el primero integrado por las variables delta de CO2 en escala dicotómica (mayor a 6 y 6 o menos) y la edad en escala dicotómica (60 o más años y 59 o menos años); el segundo con las variables delta de CO, en escala dicotómica (mayor a 6 y 6 o menos) y la edad en escala ordinal (decenios); el tercer modelo con la variable delta de CO, en escala discreta y la edad en escala dicotómica (60 o más años y 59 o menos años); el cuarto modelo con la variable delta de CO, en escala discreta y la edad en escala ordinal (decenios).

Se identificaron los pacientes al ingreso al servicio de urgencias, en ese momento se realizó la medición de delta CO_2 , se sometió al paciente a los procedimientos propios para el caso motivo de la atención en el servicio, se monitoreó permanentemente al paciente. A las 24 horas de ingreso se registró la condición de permanecer con signos vitales o la ausencia de ellos, en este momento, para fines del análisis se integraron los grupos. Los pacientes que continuaron con vida permanecieron con monitoreo clínico y los procedimientos propios del caso.

El trabajo fue registrado ante el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación 2021.

RESULTADOS

El tamaño de la muestra fue de 25 casos y 55 controles. El 56 y el 36.4% eran hombres en los grupos con y sin defunción, respectivamente ($\chi^2 = 2.71$, p = 0.100); el promedio de edad en el primer grupo fue de 79.40 ± 10.74 años y en el segundo grupo de 63.89 ± 14.49 años (t = 4.78, p = 0.000).

El valor promedio de delta al ingreso fue superior en los pacientes con defunción que en los sujetos sin defunción, la diferencia fue de 2.35 (t = 5.97, p = 0.000). En el **Cuadro 1** se muestra esta información y la presión arterial, saturación venosa central y la saturación ajustada el ingreso al servicio de urgencias.

La enfermedad pulmonar y la diabetes mellitus tuvieron mayor prevalencia en el grupo con defunción (p = 0.000). En el **Cuadro 2** se muestra la prevalencia de enfermedades crónicas en los grupos con y sin defunción.

El modelo de regresión para predecir la mortalidad a partir del valor delta de CO_2 (mayor a 6 y menor o igual a 6) de ingreso a urgencias y la edad (60 o más años y 59 o menos años) fue significativo ($\chi^2 = 40.37$, p = 0.000), la ecuación señala y = -4.890 + 3.326 (delta de CO_2) + 2.372 (edad). **Cuadro 3**

La probabilidad más alta de ocurrencia de defunción a las 24 horas fue del 69.2%, se presentó con valor delta de CO₂ mayor a 6 y 60 o más años de edad. En el **Cuadro 3** se presentan todas las probabilidades.

El modelo para predecir defunción a partir de delta de CO_2 (mayor a 6 y 6 o menos) y edad (en décadas) fue significativo ($\chi^2 = 39.31$, p = 0.000), la ecuación señala y = -1.231 + 3.036 (delta de CO_2 mayor a 6 o 6 y menos) + 0.652 (edad en décadas). **Cuadro 4**

La probabilidad más alta de morir a las 24 horas fue del 76%, ocurrió con delta de CO₂ mayor a 6 y edad de 80 y más años. El **Cuadro 4** muestra el resto de las probabilidades para cada escenario.

Cuando delta de CO_2 se midió en escala discreta y la edad en 60 años y más, el modelo para predecir mortalidad a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico fue significativo ($\chi^2 = 36.16$, p = 0.000), la ecuación y = -8.621 + 0.949 (delta de CO_2 escala discreta) + 2.220 (edad 60 años o más). **Cuadro 5**

Existe un 89.5% de probabilidad de morir a las 24 horas en pacientes con choque séptico

Cuadro 1. Condición hemodinámica al ingreso al servicio de urgencias en los grupos con y sin defunción en pacientes con choque séptico

Condición	Defunción	No defunción	t	р	Diferencia	
Presión arterial al ingreso						
Promedio	79.68	90.21	4.24	0.000	10.52	
Desviación estándar	12.31	8.86	4.34	0.000	10.53	
		Saturación venosa c	entral al ingreso			
Promedio	67.47	70.14	1.02	0.070	2.67	
Desviación estándar	8.17	4.79	1.83	0.070	2.07	
Saturación venosa central ajustada al ingreso						
Promedio	1.24	1.47	1.00	0.500	0.23	
Desviación estándar	0.44	0.50	1.99	0.500	0.23	
Delta al ingreso						
Promedio	7.24	4.89	F 07	0.000	2.25	
Desviación estándar	1.52	1.68	5.97	0.000	2.35	



Cuadro 2. Enfermedades crónico-degenerativas por grupo con y sin defunción en pacientes con choque séptico atendido en urgencias

C	Defur	ıción	2		D) 4	IC9	05%
Comorbilidad -	Sí	No	χ^2	р	RM -	Inferior	Superior
			Diabetes	mellitus			
Sí	84.0	61.8	3.93	0.047	3.24	0.97	10.70
No	16.0	38.2	3.93	0.047	3.24	0.97	10.70
			Hipertensi	ón arterial			
Sí	40.0	41.8	0.02	0.878	0.92	0.35	2.43
No	60.0	58.2	0.02	0.070	0.92	0.33	2.43
			Obesidad y	sobrepeso .			
Sí	20.0	32.7	1.35	0.244	0.51	0.16	1.59
No	80.0	67.3	1.55	0.244	0.51	0.10	1.39
			Pulm	onar			
Sí	52.0	18.2	9.59	0.002	4.87	1.72	13.81
No	48.0	81.8	9.55	0.002	4.07	1.7 2	15.01
			Genito	urinario			
Sí	20.0	40.0	3.07	0.080	0.37	0.12	1.14
No	80.0	60.0	3.07	0.000	0.57	0.12	1.14
			Dige	stivo			
Sí	12.0	25.5	1.85	0.173	0.39	0.10	1.54
No	88.0	74.5	1.03	0.173	0.55	0.10	1.54
	Tejido blando						
Sí	16.0	10.9	0.40	0.520	1.55	0.39	6.08
No	84.0	89.1	0.40	0.320	1.55	0.55	0.00

 $\textbf{Cuadro 3.} \ \, \text{Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico (delta de <math>\text{CO}_2$ mayor a 6 y edad 60 años o más)

χ^2		р	
40.37		0.000	
Variable	Coeficiente	Estadístico	р
Constante	-4.890		
Delta de CO ₂ (mayor a 6 y 6 o menor)	3.326	16.48	0.000
Edad (años 60 o más, y 59 o menos)	2.372	4.34	0.037
Probabilidad de defunción (a las 24 horas)	Delta de CO_2 (mayor a 6 y 6 o menor)		dad is, y 59 o menos)
69.2	Mayor a 6	60 añ	os o más
17.3	Mayor a 6	59 año	s o menos
7.5	Menor o igual a 6	60 añ	os o más
0.7	Menor o igual a 6	59 año	s o menos

Cuadro 4. Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico (delta de CO₂ mayor a 6 y edad en décadas)

χ^2		р	
39.31		0.000	
Variable	Coeficiente	Estadístico	р
Constante	-1.231		
Delta de CO ₂ (mayor a 6 y 6 o menor)	3.036	13.64	0.000
Edad (años en decenios)	0.652	4.63	0.031
Probabilidad de defunción (a las 24 horas)	Delta de CO ₂ (mayor a 6 y 6 o menor)		dad ı decenios)
76.0	Mayor a 6	80	y más
62.2	Mayor a 6	70 a 79	
46.2	Mayor a 6	60 a 69	
30.9	Mayor a 6	50	a 59
18.9	Mayor a 6	40	a 49
13.2	Menor o igual a 6	80	y más
10.8	Mayor a 6	30	a 39
7.3	Menor o igual a 6	70 a 79	
4.0	Menor o igual a 6	60 a 69	
2.1	Menor o igual a 6 50 a 5		a 59
1.1	Menor o igual a 6	40 a 49	
0.6	Menor o igual a 6		a 79
0.7	Menor o igual a 6 60 a 69		a 69

cuando al ingreso reportaron delta de ${\rm CO_2}$ de 9 y edad de 60 o más años. El **Cuadro 5** muestra el resto de los escenarios.

Cuando se utilizó el valor delta de CO_2 en escala continua y la edad del paciente en decenios para estimar la probabilidad de defunción en pacientes con choque séptico atendidos en urgencias, el modelo fue significativo ($\chi^2 = 36.70$, p = 0.000), la ecuación de regresión y = -4.750 + 0.877 (delta de CO_2 en escala discreta) -0.692 (edad en decenios). **Cuadro 6**

La probabilidad de defunción fue del 92.1% cuando el valor delta de CO₂ fue 9 y la edad 80 o más años. En el **Cuadro 6** se observan todos los posibles escenarios.

DISCUSIÓN

La alta tasa de mortalidad durante la etapa tardía del choque séptico ha planteado la necesidad de nuevos factores de pronóstico tanto para guiar la terapia posterior a la reanimación inicial como para determinar la mortalidad. El Δ pCO $_2$ es un marcador útil para ambos objetivos por su fácil aplicación.

Es verdad que el ΔpCO₂ ha definido como punto de corte 6, marcando con ello la gravedad del evento, pero también es verdad que por corresponder a una escala discreta puede analizarse en función del valor numérico individual. No puede negarse que al establecer el punto de corte se agrupa en una sola categoría



Cuadro 5. Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico (delta de CO₂ escala discreta y edad 60 años o más)

χ^2		р	
36.16		0.000	
Variable	Coeficiente	Estadístic	о р
Constante	-8.621		
Delta de CO ₂ (escala discreta)	0.949	13.89	0.000
Edad (años 60 o más, y 59 o menos)	2.220	3.68	0.055
Probabilidad de defunción (a las 24 horas)	Delta de CO ₂ (escala discreta)	(años 60 d	Edad o más, y 59 o menos)
89.5	9		60 o más
76.7	8		60 o más
56.0	7		60 o más
48.0	9	59 o menos	
33.0	6	60 o más	
26.3	8	59 o menos	
16.0	5	60 o más	
12.2	7	59 o menos	
6.9	4	60 o más	
5.1	6	59 o menos	
2.8	3		60 o más
2.0	5		59 o menos
1.1	2		60 o más
0.8	4		59 o menos
0.4	1		60 o más
0.3	3		59 o menos
0.1	2		59 o menos
0.0	1		59 o menos

el resultado de 1 y 6, pero en este rango existe una amplia variedad de condiciones, lo mismo sucede con los valores superiores a 6. Identificar el valor específico y analizarlo en consecuencia permite una medición más precisa de lo que se pretende estudiar, en este caso, la relación con la defunción.

En este trabajo el comportamiento de la edad fue diferente en los grupos, escenario que puede ser criticado desde el punto de vista metodológico; no obstante, esta característica permite integrar la variable al modelo de regresión logística con el consecuente resultado que muestra un panorama más amplio para el clínico al poder identificar el valor de ΔpCO_2 y la edad para estimar la probabilidad de mortalidad a las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias en pacientes con choque séptico.

Los resultados muestran que valores de ΔpCO_2 al ingreso mayores de 6 incrementan la posibilidad de morir a las 24 horas, información que coincide con lo reportado en la bibliografía.²⁷

Cuadro 6. Probabilidad de defunción a las 24 horas de ingreso a urgencias en pacientes con choque séptico (delta de CO₂ escala discreta y edad en decenios)

χ^2				р	
36.70			0.000		
Vari	Variable		Estadístico		р
Constante	Constante				
Delta de CO2 (esca	la discreta)	0.877	12.02		0.001
Edad (años decenio	s)	-0.692	5.	00	0.025
Probabilidad de defunción (a las 24 horas)	Delta de CO ₂ (escala discreta)	Edad (años decenios)	Probabilidad de defunción (a las 24 horas)	Delta de CO ₂ (escala discreta)	Edad (años decenios)
92.1	9	80 y más	5.7	3	80 y más
85.3	9	70 a 79	5.0	6	40 a 49
82.8	8	80 y más	4.2	5	50 a 59
74.3	9	60 a 69	3.5	4	60 a 69
70.7	8	70 a 79	2.9	3	70 a 79
66.7	7	80 y más	2.6	6	30 a 39
59.2	9	50 a 59	2.4	2	80 y más
54.7	8	60 a 69	2.1	5	40 a 49
50.0	7	70 a 79	1.8	4	50 a 59
45.4	6	80 y más	1.5	3	60 a 69
42.1	9	40 a 49	1.2	2	70 a 79
37.6	8	50 a 59	1.1	5	30 a 39
33.4	7	60 a 69	1.0	1	80 y más
29.4	6	70 a 79	0.9	4	40 a 49
26.7	9	30 a 39	0.7	3	50 a 59
25.7	5	80 y más	0.6	2	60 a 69
23.2	8	40 a 49	0.5	1	70 a 79
20.1	7	50 a 59	0.5	4	30 a 39
17.3	6	60 a 69	0.4	3	40 a 49
14.8	5	70 a 79	0.3	2	50 a 59
13.1	8	30 a 39	0.3	1	60 a 69
12.6	4	80 y más	0.2	3	30 a 39
11.2	7	40 a 49	0.2	2	40 a 49
9.5	6	50 a 59	0.1	1	50 a 59
8.0	5	60 a 69	0.1	2	30 a 39
6.7	4	70 a 79	0.1	1	40 a 49
5.9	7	30 a 39	0.0	1	30 a 39



La explicación fisiopatológica se basa en el aumento de la pCO₂ venosa, secundario a la disminución del gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular, factor más importante en el choque séptico, este resultado es similar a los reportados en la bibliografía nacional e internacional.²¹

En este punto la crítica se formula en torno a la existencia del conocimiento sobre el tema, al respecto deberá señalarse que la aportación del artículo reside en el cálculo exacto de probabilidad de morir en una amplia variedad de escenarios determinados por la edad del paciente y el ΔpCO₂ al ingreso al servicio de urgencias, conocimiento que al extrapolarse al médico clínico se convierte en un referente que en principio puede utilizarse como sistema de clasificación de pacientes ante escenarios de recursos limitados y, en un segundo momento, como referente en la intensidad de las acciones concretas que deben realizarse para modificar la historia natural de la enfermedad y evitar la muerte del paciente con choque séptico en el servicio de urgencias.

Existen otros indicadores para predecir mortalidad, entre ellos la presión arterial media y la saturación venosa central; no obstante, se han identificado inconsistencias.²³

De igual forma, el lactato puede utilizarse como predictivo de mortalidad (hasta del 40%);^{9,28} no obstante, la hiperlactatemia no siempre es producida por hipoperfusión, también puede ser una manifestación de hipermetabolismo, hiperadrenergia o insuficiencia hepática,²⁹ cualquiera que sea el mecanismo de hiperlactatemia, éste constituye un signo de gravedad;³⁰ sin embargo, este marcador no siempre está disponible en todas las salas de urgencias, por ello la importancia de contar con otros predictores de mortalidad en choque séptico, en este caso el ΔpCO₂, de fácil obtención en los servicios de urgencias.

CONCLUSIONES

El modelo integrado por ΔpCO_2 y edad predice la probabilidad de morir a las 24 horas del ingreso al servicio de urgencias en pacientes con choque séptico.

REFERENCIAS

- 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; 45 (3): 486-552. doi: 10.1097/ CCM.0000000000002255.
- Singer M, Deutschman CS, Warren C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definition for sepsis and septic shock (SEPSIS-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- Seymour C, Rosengart MR. Septic shock advances in diagnosis and treatment. JAMA 2015; 314 (7): 798-7. doi: 10.1001/jama.2015.7885.
- Cecconi M, De Becker D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European society of intensive care medicine. Intensive Care Med 2014; 40: 1795-1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med 2001; 345 (8): 588-595. DOI: 10.1056/ NEJMra002709.
- Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap". Intensive Care Med 2013; 39: 1653-1655. doi: 10.1007/s00134-013-2998-5.
- Nandhabalan P, Loannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. Critical Care 2018; 22 (215): 1-5. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2144-4.
- Ocelotl R, Valle J, De Jesus D, Cortes JA, Herrera BE, Mendoza M. Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico. Medicina Crítica Terapia Intensiva 2016; 30 (1): 30-42.
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. Critical Care 2015; 43 (3): 567-573. doi: 10.1097/CCM.000000000000742.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013; 41: 580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial protocol-based care for early septic

- shock. N Engl J Med 2014; 370: 1683-1693. DOI: 10.1056/ NEJMoa1401602.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power S, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015; 372: 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896
- Pope JV, Jones AE, Gaiseki DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NL. Multi-center study of central of central oxygen saturation (SVCO2) as a predictor of mortality in patients with sepsis. Ann Emerg Med 2010; 55: 40-46. doi: 10.1016/j. annemergmed.2009.08.014.
- 14. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevate lactate. Mayo Clin Proc 2013; 88: 1127-1140. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012.
- Lamsfus-Prieto JA, Castro-Fernandez R, Hernandez-Garcia AM, Marcano-Rodriguez G. Prognostic value of gasometric parameters of carbon dioxide in resuscitation of septic patients. A bibliographic review. Rev Esp Anestesiol Reanim 2016; 63: 220-230. doi: 10.1016/j.redar.2015.11.005.
- 16. Lavandenz LA, Pérez Chacón ME, Corrales V, Aguilar RW. Diferencia veno-arterial de dióxido de carbón como predictor de mortalidad en pacientes en estado de shock, en terapia intensiva del Hospital Viedma junio 2013-enero 2014. Rev Cient Cienc Med 2014; 17 (2): 14-18.
- López-Pérez HR, Sandoval J, Salina C, Poblano M, Sánchez C, Aguirre J, Franco J. Delta arterial-venoso de la presión de CO₂ (ΔPCO₂) como indicador de reanimación y mortalidad en cuidados postquirúrgicos cardiovasculares. Revista Asoc Mex Medicina Crítica Terapia Intensiva 2010; 25 (1): 13-17.
- Lima-Rocha, Pessoa CM, Correa TD, Pereira AJ, De Assuncao MS, Silva E. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. Braz Rev Anestesiol 2015; 65 (5): 395-402. doi: 10.1016/j.bjane.2014.11.006.
- Etulain JE. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. Rev Mex Med Crít 2011; 25 (2): 66-70.
- Hernández L, López PH, Etulain GJ, Olvera GC, Aguirre SJ, Aguirre SJ, Franco GJ. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2011; 25 (2): 66-70.

- Van-Beest PA, Spronk PE. Early hemodynamic resuscitation in septic shock: understanding and modifying oxygen delivery. Critical Care 2014; 18: 111-112. https://doi.org/10.1186/cc13732.
- Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen N, Horst HM. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. Intensive Care Med 2005; 31 (6): 818-22. doi: 10.1007/ s00134-005-2602-8.
- Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. Critical Care 2015; 28 (19): 126. doi: 10.1186/s13054-015-0858-0.
- Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goaldirected therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. J Crit Care 2016; 36: 43-48. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.06.017.
- Sharawy N, Lehman C. New directions for sepsis and septic shock. J Surg Res 2015; 194: 520-527. doi: 10.1016/j. jss.2014.12.014.
- Vallé F, Vellet B, Mathe O, Parraquette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference; an additional target for goal-directed therapy in septic shock? Intensive Care Med 2008; 34: 2218-2225. doi: 10.1007/ s00134-008-1199-0.
- Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. Intensive Care Med 2007; 33: 1892-1899. doi: 10.1007/s00134-007-0680-5.
- Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med 2006; 34: 15. doi: 10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba.
- Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. Crit Care Clin 2010; 26: 409-421. doi: 10.1016/j. ccc.2009.12.001.
- Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med 2015; 41: 1862-2863. doi: 10.1007/ s00134-015-3955-2.



PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

- Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común⁸
- Efecto bactericida con elevados niveles tisulares⁷
- Flexibilidad de tratamiento de 5 o 7 a 14 días según la gravedad de la infección^{9,10}



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

Ver IPP del producto







https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5474

Panel FilmArray gastrointestinal como herramienta diagnóstica en población adulta: experiencia en un hospital privado

FilmArray GI panel as diagnosis tool in adult population: experience in a private hospital.

María José Ortega-Chavarría,¹ Silvia Nayeli Ahumada-Zavala,² Marco Antonio Rodríguez-Cervera,³ César A Vega-López,¹ Víctor Huggo Córdova-Pluma⁴

Resumen

OBJETIVO: Conocer la incidencia de detección de patógenos entéricos reportados con el uso del panel FilmArray GI, en el laboratorio del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, efectuado entre el 22 agosto de 2018 y el 9 de julio de 2020 (98.1 semanas), con muestras fecales evaluadas con el panel FilmArray GI.

RESULTADOS: Se incluyeron 907 muestras de dos grupos de pacientes (ambulatorios y hospitalizados) y el 37.6% (341/907) resultaron negativas a la detección de patógenos. El grupo etario en el que se encontró el mayor número de pruebas fue el de 61 a 90 años, que representó el 35.7% (324/907) de la población estudiada. En el 62.4% (566/907) se reportó detección de uno o más patógenos de la misma muestra; se identificaron: 79% bacterias, 13% virus y 8% parásitos.

CONCLUSIONES: Posterior al análisis de la población, destaca el elevado número de muestras positivas para un microorganismo y la identificación de patógenos entéricos múltiples. Este tipo de herramienta ha facilitado el diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno de los pacientes, el costo es similar a realizar pruebas específicas para cada patógeno.

PALABRAS CLAVE: Bacterias; virus; parásitos; infecciones.

Abstract

OBJECTIVE: To know the incidence of enteric pathogens detection with the use of the FilmArray GI panel, at the laboratory of Hospital Ángeles Pedregal, Mexico City.

MATERIALS AND METHODS: Retrospect, cross-sectional and descriptive study done from August 22nd, 2018 to July 9th, 2020 (98.1 weeks), with stool samples evaluated with the FilmArray GI panel.

RESULTS: There were included 907 samples from two patient groups (outpatient and hospitalized). Of the total samples, 37.6% (341/907) were negative to the detection of pathogens. The age group in which the highest number of evidences was found was between 61 and 90 years, accounting for 35.7% (324/907) of the population studied; 62.4% (566/907) reported detection of one or more pathogens of the same sample; being identified: 79% bacteria, 13% viruses and 8% parasites.

CONCLUSIONS: After the population analysis, a high number of positive cases stand out for a microorganisms and the identification of multiple enteric pathogens. This type of tool has allowed timely and adequate treatment of the patients, the cost is similar to that of specific tests for each pathogen.

KEYWORDS: Bacteria; Viruses; Parasites; Infections.

- ¹ Especialista en Medicina Interna.
- ² Residente de tercer año de la especialidad de patología clínica, Universidad Nacional Autónoma de México.
- ³ Residente de tercer año de la especialidad de medicina interna, Universidad La Salle.
- Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
- ⁴ Secretario General del Consejo Mexicano de Medicina Interna A.C.

Recibido: 16 de marzo 2021 Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia

Víctor Huggo Córdova Pluma huggoc@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ortega-Chavarría MJ, Ahumada-Zavala SN, Rodríguez-Cervera MA, Vega-López CA, Córdova-Pluma VH. Panel FilmArray gastrointestinal como herramienta diagnóstica en población adulta: experiencia en un hospital privado. Med Int Méx 2022; 38 (4): 777-782.

www.medicinainterna.org.mx 777

ANTECEDENTES

Las infecciones gastrointestinales son causa frecuente de atención médica, siendo un problema de salud pública en todo el mundo; se sabe que la población pediátrica es la más vulnerable, pero también representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos, sobre todo los sujetos con comorbilidades crónico-degenerativas de base. El diagnóstico rápido y oportuno ha demostrado beneficio tanto en el tratamiento como en el curso y pronóstico de la enfermedad, también es útil para la vigilancia epidemiológica de estas infecciones; uno de los mayores retos al momento de establecer el diagnóstico ocurre por la amplia gama de patógenos que pueden desencadenar la infección, como virus, bacterias y parásitos de forma individual o en coexistencia. De manera clásica, el patrón de referencia para el diagnóstico microbiológico es el cultivo de especies de Salmonella spp, Shigella spp, Campylobacter y E. coli, así como las pruebas rápidas de detección de rotavirus; sin embargo, estos agentes solo representan del 25 al 30% de las causas de los síndromes diarreicos.1

El uso de pruebas de detección molecular, como el PCR (técnica de reacción de polimerasa en cadena múltiple), ha ampliado la capacidad de detección de patógenos, con la limitante de que no está disponible para la mayoría de la población por su elevado costo y difícil acceso en instituciones de salud pública, así como la carencia de validación o certificación del equipo para su uso. La FDA recientemente validó el uso clínico del panel Filmarray GI; una de sus principales características es que permite que en una sola reacción se detecten 23 patógenos entéricos (virus, bacterias y parásitos). La técnica de este equipo integra la extracción y purificación de ácidos nucleicos, PCR y la detección de regiones génicas amplificadas, pudiendo obtener resultados en aproximadamente una hora. En México no se cuenta con esta técnica de forma

general dentro de los servicios de salud, se utiliza en casos específicos o en el sector privado, por lo que la descripción de la experiencia de su uso en población adulta resulta relevante, para su difusión y para su aplicación en un mayor porcentaje de la población.²

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de detección de patógenos entéricos reportados con el uso del panel Filmarray GI en el laboratorio del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio en el que se utilizó la base de datos del laboratorio del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, bajo completa confidencialidad y sin hacer uso de expedientes clínicos; se evaluó del 22 de agosto de 2018 al 9 de julio de 2020 (98.1 semanas). Se incluyeron en el estudio todas las muestras de pacientes de 18 años a 90 años, sin importar el motivo del estudio o cuadro clínico. Posteriormente se dividió a la población en tres grupos etarios haciendo distinción de los patógenos encontrados en cada uno.

El sistema FilmArray™ es una técnica basada en PCR multiplex certificada por la FDA, la CE-IVD (Dirección de productos sanitarios para diagnóstico in vitro de Estados Unidos) y la TGA (Administración Australiana de Productos Terapéuticos); integra la preparación, amplificación, detección y análisis de muestras, esto a través de un panel cerrado que contiene todos los reactivos necesarios para la lisis celular, extracción y purificación de ADN/ARN; para posteriormente realizar una PCR anidada en dos pasos; la primera reacción de PCR hace la amplificación multiplex de gran volumen; consecutivamente se lleva a cabo la detección por una segunda reacción de PCR; cuenta con dos controles de calidad internos, un ARN y un ADN diana que debe identificarse de manera correcta en cada



panel para considerarse una prueba válida. El equipo analiza e interpreta automáticamente los controles y la prueba final para presentar un resultado para cada uno de los 23 patógenos que se desglosan más adelante.²

RESULTADOS

En el periodo de estudio se encontraron 907 muestras de dos grupos de pacientes (ambulatorios y hospitalizados). Los criterios de inclusión se cumplieron en el 36.1 y 63.9%, respectivamente. El 55.6% de las muestras (505/907) pertenecían a mujeres y el 44.3% (403/907) a hombres, la distribución de la población se muestra en la **Figura 1**. Del total de las muestras, el 37.6% (341/907) resultaron negativas a la detección de patógenos. El grupo etario en el que se encontró el mayor número de pruebas fue el de 61 a 90 años, que representó el 35.7% (324/907) de la población estudiada.

En el 62.4% (566/907) se detectaron uno o más patógenos de la misma muestra; se identificaron: 79% bacterias, 13% virus y 8% parásitos. **Figura 2**

En el **Cuadro 1** se integran los casos positivos y la distribución por grupo etario, así como el porcentaje de coinfección por cada patógeno.

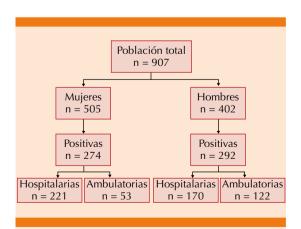


Figura 1. Distribución de la población.

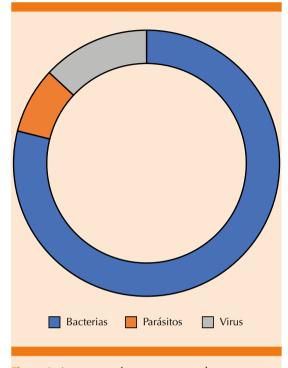


Figura 2. Agentes patógenos encontrados.

Destacó la elevada detección de *E. coli* enteropatogénica en los pacientes de 18 a 40 años, encontrada en el 74.6% de los casos en asociación con uno o más patógenos analizados; en segundo lugar se encontró *E. coli* enteroagregativa, observándose en mayor concentración entre los 61 y 90 años y, por último, *E. coli* enterotoxigénica LT/ST en el grupo etario de 41 a 60 años. En tanto, la detección de *Clostridium difficile A/B* se agrupó en adultos mayores de 61 años.

Entre los protozoarios, *Cyclospora cayetanensis* fue la más identificada, con incidencia similar entre los 3 grupos etarios estudiados.

En el grupo viral, el norovirus GI/GII representó el más reconocido en el grupo de 18 a 40 años, seguido de rotavirus, del que los pacientes de 41 a 90 años fueron los más afectados. No se identificaron casos de *Vibrio cholerae o Entamoeba*

Cuadro 1. Número de patógenos entéricos detectados por grupo etario

D. C.	Total	Coinfección	Número de pr	Número de pruebas positivas por grupo etario		
Patógeno	Total	(% del total)	18-40 años	41-60 años	61-89 años	
		Bacterias				
Campylobacter spp	38	19 (50%)	13	9	16	
C. difficile A/B	101	18 (18%)	28	28	45	
Pleisiomonas shigelloides	18	15 (83%)	6	10	2	
Salmonella spp	43	20 (46.5%)	15	14	14	
Vibrio	12	8 (66.6%)	2	5	5	
Vibrio cholerae	0	0	0	0	0	
Yersinia enterocolitica	1	0	1	0	0	
E. coli enteroagregativa	182	30 (16.4%)	52	64	66	
E. coli enteropatogénica	213	159 (74.6%)	77	73	63	
E. coli enterotoxigénica LT/ST	143	78 (54.5%)	47	55	41	
E. coli (STEC) STX1 /STX2	39	22 (56.4%)	11	11	1 <i>7</i>	
E. coli O157	7	5 (71.4%)	3	1	3	
Shigella/E. coli enteroinvasiva	67	51(76.1%)	21	30	16	
		Protozoarios	•			
Crystoporidium spp	10	4 (40%)	6	2	2	
Cryptoporidium	4	3 (75%)	1	3	0	
Cyclospora cayetanensis	65	32 (49%)	23	22	20	
Entamoeba hystolytica	0	0	0	0	0	
Giardia lamblia	9	4 (44%)	4	3	2	
		Virus				
Adenovirus F40/41	3	2 (66%)	1	1	1	
Astrovirus	12	7 (58.3%)	6	4	2	
Norovirus GI/GII	80	7 (8.75%)	37	25	18	
Rotavirus A	35	16 (45.7%)	7	14	14	
Sapovirus	13	7 (53.8%)	5	3	5	

hystolytica. La **Figura 3** muestra los 11 agentes con mayor incidencia, así como la existencia de coinfección por patógeno específico (área gris).

DISCUSIÓN

La detección de múltiples patógenos por esta técnica facilita la correcta identificación microbiológica con disminución en el tiempo de diagnóstico al compararse con el patrón de referencia que son los cultivos, en los que la identificación es posible 24 a 48 horas después de la toma de la muestra; teniendo en cuenta que las pruebas serológicas usadas, sobre todo en patógenos virales, suelen tener interferencias.³

El panel Filmarray GI tiene sensibilidad y especificidad del 99%; hasta en un 95% se reportan infecciones mixtas, la pauta de identificación de este panel es de aproximadamente 60 a 90



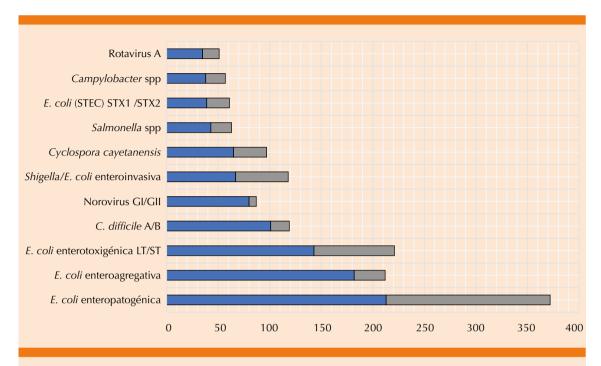


Figura 3. Agentes con mayor incidencia.

minutos, lo que permite un diagnóstico etiológico certero y oportuno con inicio de tratamiento temprano y dirigido, con el beneficio de evitar la administración indiscriminada de antibióticos y su asociación con la resistencia bacteriana que se encuentra en incremento en todo el mundo. La desventaja de esta técnica es no contar con un antibiograma, por lo que en casos de infecciones resistentes a tratamiento empírico tendrá que hacerse uso de cultivos microbiológicos, que implica el inconveniente de la difícil recuperación del patógeno en un estado viable (ADN/ARN).^{4,5}

CONCLUSIONES

Posterior al análisis de nuestra población, destaca el elevado número de muestras positivas: 62.4% (566/907), la población de 61 a 90 años concentró el 35.7% (324/907) del total de las pruebas.

Las cepas de *E. coli* (enteropatogénica, enteroagregativa, enterotoxigénica LT/ST) se encontraron predominantemente en la población de 41 a 60 años, en tanto el mayor número de casos de *C. difficile A/B* se concentró en mayores de 61 años. *Cyclospora cayetanensis* fue la más identificada del grupo de los protozoarios, presente en los tres grupos etarios estudiados. Destacó la existencia de norovirus GI/GII, fue el más reconocido en el grupo de 18 a 41 años, seguido de rotavirus con afección primordial a los mayores de 41 años. En el periodo establecido no se identificaron casos de *Vibrio cholerae o Entamoeba hystolytica*.

De las limitaciones del estudio, la más relevante es la ausencia de un patrón de referencia u otra técnica con la que pueda hacerse una comparación para la detección o confirmación de los microorganismos, lo cual es relevante en los casos de coinfección; otra limitante fue el tipo de población con condiciones socioeconómicas favorecidas, sin que esto represente el grueso de nuestra urbe. Ya que en el estudio no se hace referencia a la existencia de características clínicas ni el motivo por el que se solicitó el panel, abre camino a la realización de esta distinción en un futuro.

El uso de este tipo de pruebas permite un diagnóstico etiológico oportuno con el consiguiente tratamiento dirigido; el costo del panel es similar al de realizar pruebas individuales, otro aspecto importante radica en la utilidad de esta técnica en casos de brotes epidémicos.

REFERENCIAS

 Spina A, Kerr K G, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the

- Filmarray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 719-28. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.007.
- Khare R, Espy M J, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan L M, Cunningham S A, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. J Clin Microbiol 2014; 52: 3667-73. doi: 10.1128/ JCM.01637-14.
- Zhang H, Morrison S, Tang YW. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. Clin Lab Med 2015; 35: 461-86. doi: 10.1016/j.cll.2015.02.006.
- Rand KH, Tremblay EE, Hoidal M, Fisher LB, Grau KR, Karst SM. Multiplex gastrointestinal pathogen panels: implications for infection control. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 82: 154-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.007.
- Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 2013; 26: 822-80. doi: 10.1128/CMR.00022-13.

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.



(resveratrol+orlistat)

Solución integral a la obesidad



Está indicado en el tratamiento de:

- Sobrepeso y obesidad exógena.
- Pacientes con factores de riesgo asociados como:
 - a) Hiperlipidemia
 - b) Intolerancia a la glucosa
 - c) Hiperinsulinemia
 - d) Diabetes tipo 2
 - e) Hipertensión arterial





https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5504

Caracterización de pacientes con betatalasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia

Characterization of patients with betathalassemia in a high complexity institution, Medellin, Colombia.

Lina María Martínez-Sánchez, 1,2 Manuela Carvajal-Alzate, 2 Mabel Dahiana Roldán-Tabares, 2 Daniela Vergara-Yanez 2

Resumen

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes con beta-talasemia atendidos en una institución de alta complejidad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, que incluyó pacientes menores de 17 años con diagnóstico de beta-talasemia que tuvieran perfil clínico y hallazgos de laboratorio característicos. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

RESULTADOS: Se revisaron 35 historias clínicas, 21 eran de sexo masculino, cuya edad promedio de diagnóstico fue de 6.7 años. El hallazgo clínico más común fue la anemia en 29/35 y las complicaciones más comunes fueron las cardiacas en 6/35. Respecto al tratamiento, 9/35 eran dependientes de transfusiones, 3/35 requirieron trasplante y 4/35 requirieron esplenectomía. Los estudios paraclínicos más utilizados en el diagnóstico fueron hemograma (34/35) y electroforesis de proteínas (24/35). De los 35 pacientes, 10 tenían anemia macrocítica hipocrómica, 2 anemia microcítica normocrómica y uno anemia macrocítica normocrómica.

CONCLUSIONES: La beta-talasemia afecta mayoritariamente en la infancia temprana, se expresa en fenotipos clínicos agrupados según la necesidad o no de transfusiones; este último fue el más prevalente. La anemia macrocítica hipocrómica fue el principal hallazgo clínico, que se abordó con manejo médico más que con terapias invasivas. Debido al tamaño de la muestra, se requieren más estudios que enriquezcan la caracterización clínica de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Hematología; hemoglobinopatías; beta-talasemia; transfusión sanguínea; esplenectomía.

Abstract

OBJECTIVE: To characterize the patients with beta-thalassemia treated in a highly complex institution.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive observational study, which included patients younger than 17 years with a diagnosis of beta-thalassemia who had a characteristic clinical profile and laboratory findings. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out.

RESULTS: Thirty-five medical records were reviewed, 21 were male, whose average age of diagnosis was 6.7 years. The most common clinical finding was anemia in 29/35 and the most common complications were cardiac in 6/35. Regarding treatment, 9/35 were dependent on transfusions, 3/35 required transplantation and 4/35 required splenectomy. The paraclinical studies most used in the diagnosis were hemogram (34/35) and protein electrophoresis (24/35). Out of the 35 patients, 10 had hypochromic macrocytic anemia, 2 normochromic microcytic anemia and one normochromic macrocytic anemia.

- ¹ MSc, Especialista en Hematología. Investigador Senior Minciencias, Colombia. Docente titular.
- ² Grupo de Investigación en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

Recibido: 21 de marzo 2021 Aceptado: 3 de agosto 2021

Correspondencia

Daniela Vergara Yanez daniela.vergaray@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Sánchez LM, Carvajal-Alzate M, Roldán-Tabares MD, Vergara-Yanez D. Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (4): 783-790.

www.medicinainterna.org.mx 783

CONCLUSIONS: Beta-thalassemia occurs mainly in early childhood; it is expressed in clinical phenotypes grouped according to the need or not of transfusions; the latter was the most prevalent. Macrocytic hypochromic anemia was the main clinical finding, which was addressed with medical management rather than with invasive therapies. Due to the size of the sample, more studies are required to enrich the clinical characterization of this disease.

KEYWORDS: Hematology; Hemoglobinopathies; Beta-thalassemia; Blood transfusion; Splenectomy.

ANTECEDENTES

La hemoglobina es una proteína de vital importancia que está presente en los eritrocitos y se encarga del transporte de oxígeno que es inspirado por los pulmones hasta los diferentes tejidos periféricos. Estructuralmente está compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, donde cada cadena está ligada a un grupo hemo y este último va unido a una molécula de hierro.¹

Dentro del grupo de trastornos relacionados con alteraciones estructurales, existen las talasemias, que son un conjunto de afecciones que se caracterizan por defectos en la producción de las cadenas globínicas, en donde según el gen afectado se clasifica como alfa o beta-talasemia.² La beta-talasemia se ha relacionado a lo largo de la historia con zonas endémicas de malaria y es producida por un defecto en el cromosoma 11 en el gen β.³ Debido a que existen cientos de mutaciones en este gen, la gravedad de las manifestaciones de esta enfermedad puede variar entre una afección clínicamente asintomática. hasta anemia severa, lo que se mide en términos de la necesidad de trasfusiones y se relaciona con el grado de exceso de cadena de alfa-globina.^{4,5}

Algunos estudios estiman que en todo el mundo hay una prevalencia del 1 al 5% de mutaciones

genéticas talasémicas en la población, que son más frecuentes en países de África subsahariana, región del Mediterráneo y Oriente Medio.⁶ Otros estudios indican que la tasa de natalidad mundial de talasemia clínicamente sintomática es de aproximadamente 0.44 por cada 1000 nacimientos.⁷ Respecto a las cifras en América Latina, se documenta una prevalencia al nacimiento de 0.10/1000.⁸ En Colombia, la epidemiología se encuentra en estudios independientes en ciudades principalmente costeras, debido a su gran población afrodescendiente las talasemias tienen mayor incidencia.⁹

Por lo general, en los pacientes que padecen la enfermedad, ésta se manifiesta con anemia que en casos severos aparece en los primeros 6 meses de vida; por otro lado, los síntomas, como distensión abdominal, hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular, irritabilidad, ictericia y crecimiento deficiente pueden ocurrir en la infancia temprana en condiciones de menor gravedad.⁴

En términos clínicos, la beta-talasemia se clasifica en dependiente de transfusión o no dependiente de transfusión según la severidad del fenotipo.⁶ Debido a que en Colombia y específicamente en Medellín no se cuenta con muchos estudios que muestren las características



y la manifestación clínica de la población con beta-talasemia, este trabajo de investigación tuvo como objetivo: caracterizar a los pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes que cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad: pacientes entre 0 y 22 años con diagnóstico de beta-talasemia (que es uno de los trastornos genéticos más prevalentes en el mundo), que tuvieran hallazgos de laboratorio característicos que soportaran dicho diagnóstico; adicionalmente, los que estaban categorizados en los subtipos de beta-talasemia dependiente o no de transfusiones según la gravedad del fenotipo clínico. Se excluyeron los sujetos con malignidades hematológicas adicionales (como leucemia, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma o trastornos mieloproliferativos) que pudieran propiciar falsos positivos y quienes no recibían tratamiento. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Proceso de recolección de información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad para obtener la información que permitiera alcanzar los objetivos del estudio. Se utilizó un instrumento que contenía: a) datos sociodemográficos de edad (al momento de la atención y del diagnóstico), sexo, procedencia, régimen de salud y tipo de beta-talasemia diagnosticada; b) características clínicas, como antecedentes personales, antecedentes familiares de beta-talasemia, cuadro clínico antes y después del diagnóstico, complicaciones y tratamiento; c) información de los métodos utilizados al

momento del diagnóstico y otros exámenes de laboratorio que permitieran aportar información con el fin de clasificar el tipo de anemia y otras alteraciones hematológicas que se observaron en esta población.

Análisis estadístico

La información recolectada fue digitada en una base de datos con validación de variables buscando disminuir los posibles sesgos. Se realizó una revisión periódica de los registros que permitiera verificar la calidad de la información obtenida. El análisis se llevó a cabo a través del programa SPSS versión 24; para las variables cualitativas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, para las cuantitativas, media con desviación o mediana con rangos intercuartílicos según correspondía.

Consideraciones éticas

Partiendo de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este proyecto de investigación es un estudio sin riesgo; ya que, dentro de la construcción de su metodología, éste se constituye como una investigación retrospectiva, en la que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de la población participante. Esta investigación fue avalada por el Comité de ética de la institución en la cual se llevó a cabo.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 35 pacientes, de los que 21 eran de sexo masculino, con edad promedio al momento del diagnóstico de 6.7 años (edad máxima: 21 años), 5 pacientes se diagnosticaron antes del año de edad y 13 no contaban con esa información. Al momento del estudio, la población tenía un promedio de edad de 10.2 años (límites: 2 y 22 años).

Cuadros 1 y 2

Cuadro 1. Características sociodemográficas (n = 35)

Variable	Núm.				
Procedencia					
Departamento de Antioquia	26				
Otros departamentos	5				
SD	4				
Régimen de afiliación					
Contributivo	25				
Subsidiado	5				
Régimen especial	3				
ND	2				

ND: sin datos.

Respecto al tipo de beta-talasemia diagnosticada, 26/35 pacientes padecían la variedad no dependiente de transfusión y 9/35 la dependiente de transfusión.

La manifestación clínica más frecuente fue la anemia en 29/35 pacientes, seguida de astenia y adinamia que afectaban a 13 pacientes cada una (**Cuadro 3**). La anemia fue macrocítica hipocrómica en 10 casos, microcítica normocrómica en 2 y macrocítica normocrómica en uno.

En relación con las complicaciones, las más frecuentes fueron cardiovasculares (n = 6), seguidas de las pulmonares (n = 4) y hepáticas (n = 2). En

Cuadro 2. Antecedentes: personales y familiares (n = 35)

Núm.
15
4
4
3
7
7
4

^{*} No son excluyentes.

Cuadro 3. Manifestaciones del cuadro clínico (n = 35)

Hallazgos clínicos	Núm.
Anemia	29
Astenia	13
Adinamia	13
Ictericia	12
Hepatomegalia	6
Disnea	6
Deformidades óseas	1

* No son excluyentes.

cuanto al tratamiento, 9 pacientes requirieron transfusiones, 4 esplenectomía y 3 trasplante.

Los estudios paraclínicos usados para el diagnóstico se muestran en el **Cuadro 4**.

La información del hemoleucograma se tomó del peor episodio que se encontraba reportado en la historia clínica. **Cuadro 5**

Cuadro 4. Estudios paraclínicos usados para el diagnóstico (n = 35)

Estudio paraclínico	Núm.
Hemograma	34
Electroforesis de hemoglobina y pruebas genéticas	24
Estudios de hierro	10
Extendido de sangre periférica	7

* No son excluyentes.

Cuadro 5. Valores de estudios paraclínicos

Paraclínico	Mediana	Rango intercuartil
Hemoglobina (g/dL)	10.2	7.5, 11.4
Hematócrito (%)	32.8	26.8, 36
VCM (fl)	64.8	58, 78
Plaquetas (/mm³)	288,000	234,000, 392,000
HbA	91.3	64.8, 94.3
HbA2	5	2.9, 5.8
HbF	6,9	4.9, 16.2
Ferritina (ng/mL)	179.8	87.7, 347.7



DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación 21 pacientes de 35 eran de sexo masculino, con edad promedio al momento del diagnóstico de 6.7 años. Al hacer una revisión del estudio que realizaron Mustafa y su grupo¹⁰ en las Malvinas, que incluyó 874 individuos diagnosticados con beta-talasemia, se encuentran coincidencias con este estudio respecto al sexo con un 53.4% (466) de hombres y mediana de edad al diagnóstico de 10.5 años. Aunque la edad al diagnóstico es menor en este estudio, es posible que se deba al tamaño de la muestra.

En este mismo estudio realizado por Mustafa y su grupo, ¹⁰ el 15.9% de los diagnósticos correspondía a beta-talasemia dependiente de transfusión y el 84.1% no dependiente de transfusión. Lo anterior se acerca a los valores de esta investigación, en la que el 74.2% de los pacientes se diagnosticaron con beta-talasemia no dependiente de transfusión y el 25.7% eran dependientes de transfusión; sin embargo, en ambos estudios la clasificación más frecuente fue la beta-talasemia no dependiente de transfusión.

Respecto a los antecedentes, es de destacar que los familiares son portadores del gen en su mayoría, pero son pocos los que llegan a padecer la enfermedad sintomática, como se observa en el estudio realizado por Lazarte y colaboradores¹¹ en Argentina donde se detectaron 71 portadores, lo que contrasta con esta investigación, que encontró 7 pacientes con antecedentes de padres, 7 con antecedentes de hermanos y 4 con antecedentes de otros familiares con beta-talasemia.

En relación con las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, en este proyecto la más frecuente fue la anemia seguida de astenia y adinamia; otra característica clínica importante fue la ictericia, pero no la más frecuente, lo que probablemente se deba a que en muchas ocasiones no se encontraron historias clínicas con un registro completo del examen físico o estudios paraclínicos, a diferencia de la investigación realizada por Hong y su grupo, 12 en la que la mayoría de los niños estaban asintomáticos, pero se descubrió accidentalmente que solo 2 niños con beta-talasemia no dependiente de transfusión manifestaron síntomas que llevaron al diagnóstico de anemia, como ictericia u orina roja, lo que concuerda con este estudio, que, como se mencionó, tuvo un porcentaje bajo de pacientes con ictericia por falta de información en la historia clínica.

En el proyecto realizado en Egipto por Hassan y colaboradores¹³ se evaluó el efecto del genotipo en la aparición de complicaciones de la enfermedad en pacientes con beta-talasemia, mediante un estudio transversal con 73 pacientes. Las enfermedades hepáticas fueron una de las complicaciones más importantes, con el porcentaje de pacientes del 56.2% (n = 41); asimismo, las complicaciones cardiacas se encontraron en el 21.9% (n = 6), la insuficiencia cardiaca y las alteraciones del ritmo fueron la principal causa de muerte. En esta investigación las complicaciones cardiacas fueron la principal complicación, seguidas por las pulmonares y hepáticas. Es claro que, en ambos estudios, las complicaciones cardiacas son de las comunes, siendo menos frecuentes en este estudio.

En cuanto al tratamiento recibido por los pacientes con beta-talasemia, se observó que el 25.7% recibió transfusiones, lo que coincide con los estudios previos realizados sobre el tema. Asimismo, una investigación desarrollada por Mettananda y su grupo¹⁴ incluyó todos los pacientes que habían recibido transfusiones y determinó que alrededor del 56% de éstos tuvieron altos requerimientos de transfusiones, con volúmenes superiores a 200 mL/kg/año, pero aclaran que no existe una relación directa con la esplenomegalia en los pacientes.

Otro dato que va de la mano con los resultados de este estudio fue el aportado por la investigación de Lal y colaboradores, 15 que reflejan que solo el 35% de sus pacientes recibieron y son dependientes de transfusiones; estos pacientes con el tiempo requerirán medidas terapéuticas diferentes, ya que las transfusiones no son una solución permanente a la enfermedad, por tanto, una opción terapéutica es la esplenectomía, que fue practicada en el 11.4% de los pacientes de este estudio y esto es reafirmado por un estudio realizado en un hospital de Mumbai,16 donde los pacientes elegidos para el estudio fueron los que recibían transfusiones de manera regular; el 60% de ellos tenía hiperesplenismo, un 25% altos y constantes requerimientos de transfusiones y un 15% se sometió a una esplenomegalia masiva.

Ese estudio mostró que los pacientes que se sometieron a la esplenectomía redujeron en un 82.5% la necesidad anual de transfusiones y el volumen requerido estaba por debajo de 150 mL/kg/año. En la actualidad este procedimiento no se recomienda de manera estándar para los pacientes con beta-talasemia, pero es una opción en los pacientes que recurren frecuentemente a las transfusiones y con altas cantidades o en los que no responden a éstas. Además, mejoró la calidad de vida, pues las concentraciones de hemoglobina ascienden gradualmente. 16

En relación con otra de las opciones terapéuticas, el 8.5% de los pacientes de este estudio recibieron trasplante de médula ósea, este porcentaje es bajo debido a que este procedimiento es cada vez menos utilizado, como se reporta en el estudio realizado por Ghavamzadeh y su grupo, ¹⁷ en el que mencionan que el trasplante de médula ósea genera más rechazo de injertos y representa una de las principales causas de fracaso del trasplante en pacientes con beta-talasemia y es potencialmente mortal; esto es soportado por otros estudios realizados en Francia, ¹⁷ donde realizaron trasplantes de células madre de sangre

periférica, redujo el porcentaje de rechazo a un 8.9% de los pacientes; lo mismo sucede al realizar trasplantes a partir de precursores obtenidos de sangre periférica.

En el trabajo realizado en Nicaragua por Pernudy-Ubau y su grupo¹⁸ en pacientes con beta- talasemia, reportaron valores promedio de hemoglobina, hematócrito y VCM de 10.7 g/dL, 36.6% y 64.8 ft, respectivamente, en comparación con los datos reportados en este estudio, en el que la hemoglobina y el hematócrito fueron menores, con valores de 9.61 g/dL y 30.6%, respectivamente; mientras que el VCM fue superior con 71.2 fl. En la bibliografía algunos autores¹⁹ sugieren que un VCM menor de 75 fl y un HCM menor de 25 pg deben estudiarse para confirmar un síndrome talasémico.

De acuerdo con un estudio realizado por Chamchoi y su grupo, ²⁰ 10 pacientes con diagnóstico de beta-talasemia y además esplenectomizados mostraron concentraciones más altas de plaquetas en comparación con pacientes sin esplenectomía y con sujetos sanos; esto se explica por la disminución de óxido nítrico disponible como potente inhibidor plaquetario, gracias a la hemoglobina defectuosa que se encuentra libre; así, las plaquetas se unen a la glucoproteína lb e inducen la activación plaquetaria, lo que genera las complicaciones vasculares y gran cantidad de eventos tromboembólicos. ²¹

Por otra parte, una investigación realizada en Jazan, Arabia Saudita, por Khawaji y colaboradores²¹ mostró que el 64% de los pacientes con beta-talasemia tenían recuentos plaquetarios normales y en la población restante se evidenciaron recuentos elevados que variaban entre 378.56 ± 163,469/mL, lo que apoya el hallazgo de este estudio. Otro dato que soporta los datos anteriores es la investigación de AlAgha y su grupo,²² debido a que menciona que la gran mayoría de los pacientes del estudio tenían



concentraciones de plaquetas entre 220 y 500/mL aproximadamente, con un pico de 250,000.

Klaihmon y colaboradores²³ aportaron un concepto de gran interés y resaltan que los pacientes con la hemoglobinopatía muestran concentraciones más altas de plaquetas, como se había demostrado anteriormente, pero cuando se observan los pacientes postrasplantados, se ve un descenso en el recuento plaquetario, lo que puede llevar a estos pacientes al otro extremo y ya no tener hipercoagulación, sino una deficiencia de ésta, por alteración de uno los componentes clave de la hemostasia primaria.

En este proyecto de investigación se reportó un promedio del 7.9% de HbA2 en la electroforesis, por su parte, Pernudy-Ubau y su grupo¹⁸ reportaron para la totalidad de los pacientes con beta-talasemia un valor de HbA2 mayor del 3.3% en la electroforesis. Los valores de HbA2 que superan el 3.5% son confirmatorios de beta-talasemia, ya que los valores normales están entre el 4 y el 6%.²⁴

En el estudio de Chamchoi y su grupo²⁰ los pacientes con la enfermedad estudiada mostraron valores de ferritina elevados con respecto a los sujetos sanos, con un valor aproximado entre 216 y 339 ng/mL; lo que coincide con los datos encontrados en esta investigación. Pero Khawaji y colaboradores²¹ demostraron que los pacientes con esta hemoglobinopatía pueden mostrar concentraciones altas de ferritina, como lo indican los resultados de esta investigación donde el valor máximo fue de 618.7 ng/d, y esto conlleva a sobrecarga de hierro que es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En la actualidad, cada vez es más frecuente el diagnóstico de beta-talasemia en Latinoamérica, con más disponibilidad de bibliografía; sin embargo, la mayor parte de la información está encaminada hacia la secuenciación de genes para mejorar el diagnóstico y a tratamientos que precisamente buscan blancos moleculares en los cuales repercutir.

Sin embargo, con este estudio se logró generar nuevos aportes a lo previamente descrito por otros autores, debido a que expone las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños, ya que otros estudios mencionan que la gran mayoría son asintomáticos y es la razón de diagnósticos tardíos. Asimismo, son importantes los hallazgos en los estudios paraclínicos que pueden orientar a la enfermedad, como un hemoleucograma hasta herramientas más avanzadas que otorgan un diagnóstico certero.

Lo anterior permite crear un abordaje integral del paciente con esta enfermedad desde un diagnóstico claro hasta definir una conducta de tratamiento que mejor beneficie la salud y la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo la baja complejidad de estas pruebas de laboratorio hace posible que el diagnóstico y enfoque clínico sean más accesibles en cualquier parte del mundo.

REFERENCIAS

- Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AGD, Machado ÍE, Pereira CA, et al. Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. Rev Bras Epidemiol 2019; 22Suppl 02 (Suppl 02): E190007.SUPL.2. doi: 10.1590/1980-549720190007.supl.2.
- Sharma A, Easow M, Puri L. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. Cochrane Database Syst Rev 2019; 9: CD010517. doi: 10.1002/14651858. CD010517.pub3.
- Jalil T, Yousafzai YM, Rashid I, Ahmed S, Ali A, Fatima S, et al. Mutational analysis of beta thalassaemia by multiplex ARMS-PCR In Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad 2019; 31 (1): 98-103.
- Martin A, Thompson AA. Thalassemias. Pediatr Clin North Am 2013; 60 (6): 1383-91. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.08.008.
- Lazarte S, Leri M, Jiménez C, Haro A, Burgos M, Issé B. Resistencia osmótica eritrocitaria en el diagnóstico de

- anemias hereditarias en Tucumán, Argentina. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46 (4): 645-53.
- Motta I, Mancarella M, Marcon A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with β-thalassemia. Expert Rev Hematol 2019; 12: 1-10. doi: 10.1080/17474086.2020.1686354.
- Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD007476. DOI:10.1002/14651858.
- Silva JR, Malambo D, Silva DF, Fals E, Fals O, Rey J. Tamizaje de Hemoglobinopatías en una Muestra de la Población Infantil de Cartagena. Pediatría 1998; 33 (2): 86-9.
- Echeverry SJ, Colmenares CC, Yepes ZX, Martínez O, Isaza MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. J Bras Patol Med Lab 2016; 52 (5): 299-306. DOI: 10.5935 1676 2444.20160050.
- Mustafa I, Firdous N, Shebl FM, Shi Z, Saeed M, Zahir Z, Zayed H. Genetic epidemiology of beta-thalassemia in the Maldives: 23 years of a beta-thalassemia screening program. Gene 2020; 741: 144544. DOI: 10.1016/j. gene.2020.144544.
- Lazarte SS, Mónaco ME, Haro AC, Jiménez CL, Ledesma Achem ME, Issé BA. Molecular characterization and phenotypical study of β-thalassemia in Tucumán, Argentina. Hemoglobin 2014; 38 (6): 394-401. DOI: 10.3109/03630269.2014.968784.
- Hong CR, Kang HJ, Lee JW, Kim H, Kim NH, Park KD, Park JD, Seong MW, Park SS, Shin HY, Ahn HS. Clinical characteristics of pediatric thalassemia in Korea: a single institute experience. J Korean Med Sci 2013; 28 (11): 1645-9. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.11.1645.
- Hassan T, Zakaria M, Fathy M, Arafa M, El Gebaly S, Emam A, Abdel Wahab A, Shehab M, Salah H, Malek M, El Gerby K. Association between genotype and disease complications in Egyptian patients with beta thalassemia: A Crosssectional study. Sci Rep 2018; 8 (1): 17730. DOI: 10.1038/ s41598-018-36175-9.
- 14. Mettananda S, Pathiraja H, Peiris R, Wickramarathne N, Bandara D, de Silva U, et al. Blood transfusion therapy for β-thalassemia major and hemoglobin E β-thalassemia: Adequacy, trends, and determinants in Sri Lanka. Pediatr Blood Cancer 2019; 66 (5): e27643. doi: 10.1002/pbc.27643.

- Lal A, Wong TE, Andrews J, Balasa VV, Chung JH, Forester CM, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. Transfusion 2018; 58 (12): 2826-2835. doi: 10.1111/trf.14875.
- Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, Karnik A, Rai N. Post splenectomy outcome in β-thalassemia. Indian J Pediatr 2015; 82 (12): 1097-100. doi: 10.1007/s12098-015-1792-5.
- Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable outcomes of allogeneic peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cell transplantation in major thalassemia: A multivariate long-term cohort analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25 (2): 307-312. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.026.
- Pernudy-Ubau A, Campos-Gómez V, Rojas-Vanegas L, Ramírez M, Mejía-Baltodano G, Rodríguez-Romero W. Identificación de β-talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua. Acta Méd Costarric 2018; 60 (4): 162-66.
- Nillakupt K, Nathalang O, Arnutti P, Jindadamrongwech S, Boonsiri T, Panichkul S et al. Prevalence and hematological parameters of thalassemia in Tha Kradarn Subdistrict Chachoengsao Province, Thailand. J Med Assoc Thai 2012; 95: 124-32.
- Chamchoi A, Srihirun S, Paiboonsukwong K, Sriwantana T, Kongkaew P, Fucharoen S, et al. Hemoglobin-bound platelets correlate with the increased platelet activity in hemoglobin E/β-thalassemia. Int J Lab Hematol 2020; 42 (5): 518-525. doi: 10.1111/ijlh.13260.
- Khawaji MM, Hazzazi AA, Ageeli MH, Mawkili YH, Darbashi AH, Abo Kathiyah AMA, et al. Clinical and hematological features among β-thalassemia major patients in Jazan region: A hospital-based study. J Family Med Prim Care 2020; 9 (1): 412-417. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1007_19.
- AlAgha AS, Faris H, Hammo BH, Al-Zoubi AM. Identifying β-thalassemia carriers using a data mining approach: The case of the Gaza Strip, Palestine. Artif Intell Med 2018; 88: 70-83. doi: 10.1016/j.artmed.2018.04.009.
- Xlaihmon P, Lertthammakiat S, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Hongeng S, et al. Activated platelets and leukocyte activations in young patients with β-thalassemia/ HbE following bone marrow transplantation. Thromb Res. 2018; 169: 8-14. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.007.
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Arch Argent Pediatr 2017; 115: 83-90.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6940

Diferencias clínico-ventilatorias entre pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 con criterios para traqueotomía comparados con quienes no cumplían criterios

Clinic-ventilatory differences between patients with orotracheal intubation due to COVID-19 with criteria for tracheotomy compared with those without criteria.

Martha Jeanneth Jiménez-Rodríguez, ¹ Juan Antonio Lugo-Machado, ² Adrián Everardo Charles-Lozano, ³ Fernanda Verana Barragán-Márquez, ¹ Alejandra Quintero-Bauman, ¹ Mario Andrés Sepúlveda-Martínez, ¹ José Pablo Luna-Valenzuela, ¹ Regina Jacobo-Pinelli, ¹ Oscar Said Rodríguez-Quintana, ³ José Alberto Guerrero-Paz, ³ Edwin Miguel Canché-Martín, ³ José Roberto Reina-Loaiza, ³ Noemí Sainz-Fuentes ³

Resumen

OBJETIVO: Describir algunas características clínico-ventilatorias de los pacientes con intubación orotraqueal por enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, que fueron aptos a traqueotomía en comparación contrra los no aptos a este procedimiento y que finalmente fallecieron.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal efectuado de abril de 2020 a marzo de 2021 en el Hospital de Especialidades núm. 2 Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México. Se incluyeron variables como edad, sexo, comorbilidades, tiempo de intubación orotraqueal, parámetros ventilatorios, gasométricos y el índice de Kirby. Los pacientes se dividieron en dos grupos: a los que se les realizó traqueotomía y a los que no y que además fallecieron.

RESULTADOS: Se incluyeron 41 pacientes, de los que 29 eran del sexo masculino, la edad media fue de 56 años; el 92.6% tenía al menos una comorbilidad. El grupo operado de traqueotomía incluyó 21 pacientes. Los parámetros ventilatorios previos fueron: PEEP: 7.61, FiO₂: 41.42, gasometría con pH: 7.42, pO₂: 95.04, pCO₂: 41.47, HCO₃: 29.14, saturación O₂: 94.7%, índice de Kirby: 235. En el grupo no operado por fallecimiento se encontró: PEEP: 9.5, FiO₂: 82.3%, gasometría pH: 7.33, pO₂: 62.45, pCO₂: 58.5, HCO₃: 30.9, saturación O₂: 86.5%, índice de Kirby: 81.8.

CONCLUSIONES: Creemos que la PaO₂/FiO₂ (índice de Kirby) ≤ 81.8 pudiera relacionarse con alta morbilidad por la enfermedad, considerando a los pacientes no aptos al procedimiento de traqueotomía.

PALABRAS CLAVE: Traqueotomía; intubación; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

OBJECTIVE: To describe some characteristics among patients with orotracheal intubation due to coronavirus disease SARS-CoV-2 (COVID-19) hospitalized in the intensive care unit, who were candidates for tracheotomy, comparing against those who were not candidates for this procedure and that finally died.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, cross-sectional study of a series of two groups was carried out from April 2020 to March 2021 at Hospital de

- ¹ Médico residente.
- ² Médico especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
- ³ Médico especialista en Otorrinolaringología.

Hospital de Especialidades núm. 2 Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Recibido: 2 de octubre 2021

Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia

Juan Antonio Lugo Machado otorrinox@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Jimé-

nez-Rodríguez MJ, Lugo-Machado JA, Charles-Lozano AE, Barragán-Márquez FV, Quintero-Bauman A, Sepúlveda-Martínez MA, Luna-Valenzuela JP, Jacobo-Pinelli R, Rodríguez-Quintana OS, Guerrero-Paz JA, Canché-Martín EM, Reina-Loaiza JR, Sainz-Fuentes N. Diferencias clínico-ventilatorias entre pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 con criterios para traqueotomía comparados con quienes no cumplían criterios. Med Int Méx 2022; 38 (4): 791-803.

www.medicinainterna.org.mx 791

Especialidades no. 2 Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta, IMSS, Ciudad Obregon, Sonora, Mexico. Variables such as age, sex, comorbidities, time of orotracheal intubation, ventilatory parameters, blood gases and the Kirby index were included.

RESULTS: There were included 41 cases, from which 29 were males; mean age was of 56 years; 92.6% had at least one comorbidity. Group of tracheotomy included 21 patients. Previous ventilatory parameters were: PEEP: 7.61, FiO₂: 41.42, blood gas with pH: 7.42, pO₂: 95.04, pCO₂: 41.47, HCO₃: 29.14, O₂ saturation: 94.7%, Kirby index: 235. In the not-operated group due to death it was found: PEEP: 9.5, FiO₂: 82.3%, blood gas pH: 7.33, pO₂: 62.45, pCO₂: 58.5, HCO₃: 30.9, O₂ saturation: 86.5%, Kirby index: 81.8. **CONCLUSIONS:** We believe that PaO₂/FiO₂ (Kirby index) \leq 81.8 could be related to high morbidity due to the disease, considering patients not candidates for the tracheostomy procedure.

KEYWORDS: Tracheostomy; Intubation; COVID-19; SARS-CoV-2.

ANTECEDENTES

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que infectan a muchos animales diferentes y pueden causar infecciones respiratorias leves a graves en los seres humanos.¹

En la pandemia actual por coronavirus, una de las características distintivas del COVID-19 (por sus siglas en inglés de coronavirus disease 2019) grave es que ocasiona descompensación respiratoria. En tales casos, los pacientes manifiestan síndrome respiratorio agudo severo 2 por coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 [SARS-CoV-2]) y, por tanto, tienen necesidad de ventilación mecánica asistida.² La mortalidad parece estimarse alrededor del 2 al 3.4%^{2,3} de forma global. Los primeros datos publicados indican que el 20.1% de los infectados por coronavirus 19 manifiestan SARS y un 25.9% de los pacientes con neumonía por COVID-19 requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con SARS-CoV-2 severo sufren daño pulmonar significativo.^{2,3}

A partir de la introducción de los conceptos de lesión pulmonar aguda y de SARS en el consenso de 1994 en Berlín, el concepto de PaFi (relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirada o PaO₂/FiO₂) se universalizó como una forma de cuantificar la intensidad del daño pulmonar en el paciente crítico.^{2,3,4}

Algunos autores señalan que los pacientes que requieren intubación orotraqueal por SARS-CoV-2 tienen mayor probabilidad de muerte; esto fue corroborado en Estados Unidos donde se señaló una tasa de mortalidad del 88% para los pacientes que requieren ventilación mecánica asistida.⁵

La necesidad de ventilación mecánica asistida varía en las diferentes series, reportándose entre un 9.8 y 15.2%. ^{6,7} Según la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la confirmación de laboratorio de COVID-19 se definió como un resultado positivo del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) de frotis nasales y faríngeos. ⁸



La intubación nasotraqueal y orotraqueal prolongada tiene complicaciones conocidas, como la estenosis traqueal y laríngea; la traqueotomía facilita el retiro del soporte ventilatorio además de reducir el riesgo de estenosis laringotraqueal, proporciona mayor comodidad para el paciente, limpieza de la vía área, entre otros. La traqueotomía se define como la apertura quirúrgica de la pared anterior de la tráquea, mientras que la traqueostomía es también la creación de una apertura similar, pero con fijación de la tráquea a la piel del cuello, para generar una apertura más definitiva; sin embargo, actualmente se utilizan ambos términos indistintamente. 10

No obstante, no hay datos que identifiquen un momento ideal para realizarla, pero generalmente se considera necesaria si el retiro de la ventilación mecánica asistida no ha tenido éxito en los primeros 14 a 21 días; sin embargo, en COVID-19 con SARS, se encontró que la neumonía intersticial progresa o se alivia en un corto periodo, obviando los supuestos beneficios de la traqueotomía en estos casos;9 hasta el momento no contamos con evidencia sólida del beneficio de este procedimiento en este tipo de pacientes,5,11,12,13 además de que es una entidad emergente y poco conocida. A raíz de los altos índices de contagio que ocurrieron en los trabajadores de salud expuestos al realizar y atender la traqueotomía, las diferentes sociedades nacional e internacionales de cada país emitieron una serie de medidas precautorias estándar en las que además de usar el equipo de protección personal, realizar el procedimiento en cama de terapia o quirófano, reducir el número de participantes al mínimo, prueba negativa de COVID-19, señalan las características ideales de los pacientes con intubación orotraqueal por SARS-CoV-2.5 A continuación se mencionan algunas. 14,15,16

Pacientes aptos

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 con un tiempo de intubación de al menos 3 semanas, prueba de COVID-19 negativa o ambas.
- Pacientes con pronóstico favorable para su recuperación, en caso de no estar claro o tiene insuficiencia orgánica múltiple, se difiere el procedimiento.
- Pacientes con sospecha de COVID-19 con PCR negativa de 48 horas y tomografía de tórax como parte del protocolo.
- Requerimientos de ventilación mecánica asistida sugeridos FiO₂ ≤ 50% PEEP ≤ 10.
- En caso de coagulopatía severa, el procedimiento se difiere.^{12,13}

Algunos estudios recomiendan enfáticamente no realizar una traqueotomía en pacientes con CO-VID-19 que todavía sean infecciosos. Esto solo debe considerarse si el tubo endotraqueal está demostrando ser insuficiente para proporcionar una vía aérea adecuada, 16 algunos estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes ya no muestran diseminación viral a los 21 días desde el inicio de los síntomas, aunque la detección viral puede no reflejar realmente el potencial infeccioso del paciente. 14,17,18,19 Por tales razones, se sugirió que era prudente evitar la traqueotomía antes de los 21 días de intubación orotraqueal, ofreciéndola solo a los pacientes con supervivencia anticipada a la liberación del ventilador. 12,15 y se recomienda su realización en pacientes con SARS-CoV-2 positivos después de los 14 días de ser muy necesario.19

Entre los pronósticos de los casos de SARS-CoV-2 se señalan la edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica, LDH elevada, ferritina elevada y disfunción de la coagulación, lo anterior relacionado con peor evolución y mayor probabilidad de muerte. 20,21 Antes de realizar la traqueotomía en pacientes con SARS-CoV-2 se necesita plantear la pregunta sobre el curso de la enfermedad y pronóstico. Aunque los beneficios de la traqueostomía están bien establecidos, los procedimientos realizados en un entorno de recursos muy limitados y en un paciente con pronóstico desalentador serían desaconsejados.²² Los informes anteriores indican que el 13% de los pacientes con SARS por todas las causas se someten a traqueotomía como tratamiento complementario; sin embargo, dadas las diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes con SARS por todas las causas con respecto a COVID-19, esta proporción pudiera ser diferente. Se señala que aproximadamente entre el 8 y el 13% de los pacientes ingresados en las UCI que requieren ventilación mecánica asistida se someten a una traqueotomía.23,24

La toma de decisiones sobre el acceso a cuidados intensivos y traqueotomía durante la pandemia de COVID-19 se basa principalmente en los estándares de práctica existentes, aunque la base de evidencia para el momento de la traqueotomía en aquéllos que están críticamente enfermos no es sustancial.²⁵ Por ello, la traqueotomía para pacientes con SARS-CoV-2 podría no siempre ser benéfica y el procedimiento y la atención posterior ponen a los trabajadores de la salud en mayor riesgo de contagio. Aunque la traqueotomía pudiera ser benéfica para pacientes cuidadosamente seleccionados, no se recomienda en pacientes que aún necesitan fracciones altas de oxígeno inspirado (FiO2) y altas demandas de ventilación.26

Con lo anterior, nos planteamos describir las características clínicas ventilatorias de dos grupos de pacientes con intubación orotraqueal por SARS-CoV-2 severo, con el fin de reflexionar si las recomendaciones emitidas por las diferentes

organizaciones nacionales e internacionales para la selección de los pacientes con intubación orotraqueal por SARS-CoV-2 de UCI eran las óptimas para seleccionar a los de mejor pronóstico para recibir el procedimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal de una serie consecutiva de casos que ingresaron a la UCI por SARS-CoV-2 severo, con intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida, de abril de 2020 a marzo de 2021; se incluyeron dos grupos de pacientes, un grupo con intubación orotraqueal que se realizó traqueotomía y el otro grupo de intubación orotraqueal no intervenidos por fallecimiento, se registraron las variables demográficas, como edad y sexo, también las variables clínicas, como resultado de prueba de COVID-19, días de intubación orotraqueal, comorbilidades, parámetros ventilatorios, parámetros gasométricos y el factor pronóstico de mortalidad, con el índice de Kirby, antes de ser considerados aptos para la traqueotomía.

Análisis estadístico

Las variables demográficas como edad, sexo y las variables clínicas como resultado de prueba de COVID-19, días de intubación orotraqueal, comorbilidades, parámetros ventilatorios, parámetros gasométricos y el índice de mortalidad de Kirby se analizaron mediante estadística descriptiva. Usamos hojas prediseñadas de Excel, posteriormente se exportó al programa estadístico SPSS versión 22 para Windows.

RESULTADOS

De abril de 2020 a marzo de 2021, en el hospital de especialidades núm. 2 se recibieron 493 pacientes en el área de conversión COVID-19 de los que 360 (73%) fueron confirmados y 133 (27%) sospechosos. De éstos, 130 (26.3%) se



ingresaron a la UCI por intubación orotraqueal y manejo de su estado crítico, de ellos se tomó una muestra de casos consecutivos y se analizaron un total de 41 divididos en dos grupos: un grupo con intubación orotraqueal que se operó de traqueotomía (n = 21), y un grupo con intubación orotraqueal no operados por fallecimiento (n = 20).

De los 41 casos el sexo más común fue el masculino con 29 casos; solo 3 pacientes no tenían comorbilidades y 38 padecían al menos una enfermedad de base preexistente, la hipertensión arterial sistémica (HAS) afectó a 25 casos, seguida de la obesidad (n = 20), la diabetes mellitus (n = 12) y la cardiopatía (n = 7); 31 sujetos tenían dos o más comorbilidades y 7 solo una.

Del grupo intervenido (n = 21) 5 eran mujeres y 16 hombres, con promedio de edad de 56 años; todos tuvieron resultado positivo para la prueba de COVID-19, el índice de Kirby promedio fue de 235, los parámetros ventilatorios promedios en este grupo fueron: PEEP: 7.61, FiO_2 41.42), la gasometría fue de pH 7.42, pO $_2$ 95.04, pCO $_2$ 41.47, HCO $_3$ 29.14, saturación O $_2$ 94,7, intubación orotraqueal promedio 19.8 días. **Cuadro 1**

El grupo no intervenido (n = 20) por fallecimiento incluyó a 7 mujeres y 13 hombres, la edad promedio fue de 56.5 años, todos tuvieron resultado positivo para la prueba de COVID-19, índice de Kirby promedio de 81.8; los parámetros ventilatorios promedio en este grupo fueron: PEEP 9.5, FiO₂ 82.3, gasométrico pH 7.32, pO₂ 62,45, pCO₂ 58,5, HCO₃ 30,7, saturación O₂ 86.5, intubación orotraqueal promedio 7.35 días. **Cuadro 2**

En la **Figura 1** se muestra la dispersión del índice de Kirby (PaO₂/FiO₂) de los 41 casos, donde los cuadros naranjas representan los casos fallecidos no intervenidos y los rombos azules los casos intervenidos de traqueotomía. Los casos no

intervenidos mostraron una dispersión de PaO₂/FiO₂ de 150, clasificándolos de moderado a grave en la mayoría.

DISCUSIÓN

En nuestro hospital, ingresó a la UCI el 26.3% (n = 130 de 493 pacientes atendidos por CO-VID-19 sospechosa o confirmada), similar a lo descrito por Wang⁷ con 26%. Las características demográficas fueron similares a las de otros reportes.27,28 La edad promedio fue de 56 años, similar a lo reportado por el estudio de Hu, en el que fue de 50 años.1 Diversas cohortes indican que la edad media varió entre 49 y 56 años.27,28,29 El sexo más afectado fue el masculino con 70.7%, similar a lo reportado por Grasselli con 82%,30 y Jiang31 con 54 al 73%. El 92.6% tenía al menos una comorbilidad, cifra mayor a la reportada por Grasselli (68%), 30 la hipertensión arterial afectaba al 60.9% y fue la comorbilidad más común, similar a lo descrito por Grasselli con 49%; la obesidad representó la segunda enfermedad preexistente con 48.7%, posiblemente asociado con la epidemia de obesidad en nuestro país; la diabetes mellitus y la cardiopatía también se observaron en nuestra serie; es necesario señalar que nuestra serie incluyó solo casos de terapia intensiva donde llegan los pacientes con las condiciones más críticas.

Entre las otras variables, el grado de hipoxemia (principalmente SatO₂ < 85%) lo consideraron factores independientes asociados con mortalidad;³² otro estudio señala SatO₂ < 88%;³³ en nuestros casos la mayoría de los fallecidos tuvieron saturación del 86.5%, se sabe que a mayor grado de hipoxemia mayor es la mortalidad asociada con el SARS que va del 27 al 45%³⁴ y que los pacientes que son intubados en forma tardía tienen también mayor mortalidad.²⁵ La hipoxia y la inflamación están entrelazadas a nivel molecular, celular y clínico.³⁵ El evento agudo de hipoxemia potencia varias funciones

Cuadro 1. Pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 operados de traqueotomía (continúa en la siguiente página)

Resultado		Vivo	Vivo	Murió	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo
Días de ventilador			2	0	10	2	^	æ	cs.	17	9	
	HCO3	29	31	22	30	21	26	33	27	48	29	32
Gasometría	PCO ₂ PO ₂	48	29	47	36	45	49	3	46	3	9	3
Ca	PC	4	2	4	ĸ.	4	4	43	4	43	46	33
	Ħ	7.54	7.48	7.36	7.49	7.39	7.39	7.45	7.2	7.45	7.2	7.48
latorios	Sat.	06	92	92	93	92	95	94	95	93	95	95
os venti	FiO ₂	50	35	70	40	45	40	40	45	35	40	40
Parámetros ventilatorios	PEEP cmH ₂ O	80	9	6	_	80	80	8	9	9	8	8
PaO ₂ / FiO ₂		190	306	163	188	167	155	178	169	123	280	190
Índices de Kirby		Moderado Mortalidad 32%	Normal	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Moderado Mortalidad 32%	Leve Mortalidad 27%	Moderado Mortalidad 32%
Factores de riesgo		Obesidad, SAOS	Obesidad, asma	Obesidad	Diabetes mellitus, hipertensión arterial	EPOC, hipotiroidismo	Hipertensión arterial	Ninguna	Hipertensión arterial, obesidad	Obesidad	Obesidad	Hipertensión arterial, obesidad
Días de IOT		21	24	18	16	21	21	19	21	21	21	18
Prueba de COVID-19		Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Edad (años)		56	34	64	61	63	70	50	50	50	51	30
Sexo		Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc	Masc
Número		-	2	3	4	5	9		8	6	10	-



Cuadro 1. Pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 operados de traqueotomía (continuación)

Resultado	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Murio	Murió	
Días de ventilador	9	9	4	^	10	12	80	10	0	0	
	26	27	29	32	27	29	31	30	28	25	×29.14
etría											
Gasometría	39	39	43	46	36	43	39	14	38	42	х 41.47
	7.46	7.49	7.46	7.46	7.45	7.49	7.42	7.39	7.38	7.48	х 7.42
atorios	96	93	06	66	96	100	96	66	26	86	х 94.7
Parámetros ventilatorios	45	35	40	40	45	40	35	30	30	50	x 41.42
Parámet	9	8	80	8	9	6	80	8	6	80	× 235 × 7.61 × 41.42 × 94.7 × 7.42 × 41.47
PaO ₂ / FiO ₂	123	229	365	235	213	370	423	323	367	196	х 235
Índices de RaO ₂ / Kirby FiO ₂	Moderado Mortalidad 32%	Leve Mortalidad 27%	Normal	Leve Mortalidad 27%	Leve Mortalidad 27%	Normal	Normal	Normal	Normal	Moderado Mortalidad 32%	
Factores de riesgo	Hipertensión arterial, obesidad	Hipertensión arterial, cardiopatía	Hipertensión arterial, obesidad	Diabetes mellitus, obesidad	Hipertensión arterial, diabetes mellitus	Embarazo	Hipertensión arterial, diabetes mellitus	Hipertensión arterial, obesidad	Diabetes mellitus, cardiopatía	Hipertensión arterial, obesidad	
Días de IOT	19	21	23	4	18	19	21	20	21	19	х 19.8
Prueba de COVID-19	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Edad (años)	69	59	75	32	61	26	88	48	09	49	<u> </u>
Sexo	Masc	Masc	Masc	Fem	Fem	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	F = 5 M = 16
Número Sexo	12	13	4	15	16	17	18	19	20	21	×

IOT: intubación orotraqueal; SAOS: síndrome de apnea obstructiva crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; pH: potencial de hidrógeno; PCO2; presión de dióxido de carbono; PO2: presión arterial de oxígeno; HCO3: dióxido de carbono; FiO2: fracción de oxígeno. Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos-Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Especialidades núm. 2, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México. 5220 Sistema en línea usado para calcular el índice de Kirby: https://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/ALI.htm.

Cuadro 2. Pacientes con intubación orotraqueal por COVID 19 fallecidos (continúa en la siguiente página)

Sexo Edad (años)	Edad (años)		Prueba de COVID-19	Días de IOT	Factores de riesgo	Índices de Kirby	PaO ₂ /FiO ₂	Pará	Parámetros ventilatorios	entilato	rios	Ğ	Gasometría	e
								PEEP cmH ₂ O	FiO ₂	Sat.	Hd	PCO ₂	PO	HCO ₃
Fem 54 Positiva 10	Positiva		10		Diabetes mellitus, obesidad	Grave, mortalidad 45%	53	10	100	89	7.45	47	53	32.7
Fem 59 Positiva 6	Positiva		9		Obesidad, hipertensión arterial, cardiopatía	Grave, mortalidad 45%	45	9	100	88	7.24	26	45	41.6
Masc 45 Positiva 12	Positiva		12		Obesidad, diabetes mellitus	Grave, mortalidad 45%	70	10	100	89	7.22	58	70	23.7
Masc 55 Positiva 4	Positiva		4		Diabetes mellitus, hipertensión arterial	Moderado, mortalidad 32%	140	10	09	88	7.35	54	84	29
Masc 50 Positiva 7	Positiva 7	7			Diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad	Grave, mortalidad 45%	29	10	85	73	7.19	54	29	20.8
Fem 56 Positiva 7	Positiva 7	7			Hipertensión arterial, diabetes mellitus	Grave, mortalidad 45%	53	10	100	98	7.29	48	53	33
Masc 63 Positiva 9	Positiva 9	6		J	Cardiopatía, diabetes mellitus	Grave, mortalidad 45%	52	10	95	98	7.45	49	49	34.1
Masc 40 Positiva 4 a	Positiva 4	4		· ·	Hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus	Grave, mortalidad 45%	62	10	100	88	7.28	74	62	34.8
Masc 62 Positiva 7	Positiva		7		Obesidad, hipertensión arterial,	Moderado, mortalidad 32%	147	10	45	06	7.34	47	99	25.9
Masc 58 Positiva 13	Positiva 13	13		_	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad	Moderado, mortalidad 32%	107	10	09	06	7.26	72	49	26.2
Masc 51 Positiva 9	Positiva		6		hipertensión arterial, diabetes mellitus	Moderado, mortalidad 32%	128	10	50	89	7.37	52	49	30.1
Masc 53 Positiva 10 a	Positiva 10	10		В	Hipertensión arterial, cardiopatía	Grave, mortalidad 45%	71	10	98	89	7.32	09	61	30



Cuadro 2. Pacientes con intubación orotraqueal por COVID 19 fallecidos (continuación)

Num.	Sexo	Edad (años)	Edad Prueba de Días (años) COVID-19 de IOT	Días de 10T	Factores de riesgo	Índices de Kirby	PaO ₂ /FiO ₂	Pará	metros v	Parámetros ventilatorios	ios	9	Gasometría	
13	Fem	59	Positiva	=	Hipertensión arterial, obesidad, cardiopatía	Hipertensión arterial, obesidad, Grave, mortalidad 45% cardiopatía	65	8	100	64	7.3	55	65	27.1
14	Fem	39	Positiva	2	Sano	Grave, mortalidad 45%	63	8	06	87	7.34	20	57	3 2.7
15	Masc	69	Positiva	2	Sano	Grave, mortalidad 45%	69	8	80	06	7.41	33	55	30.2
16	Masc	99	Positiva	6	Hipertensión arterial, obesidad	Moderado, mortalidad 32%	106	10	70	93	7.34	58	74	31.4
17	Masc	88	Positiva	4	Hipertensión arterial, cardiopatía	Grave, mortalidad 45%	86	10	09	91	7.42	59	59	33.8
18	Fem	71	Positiva	2	Hipertensión arterial	Moderado, mortalidad 32%	104	6	80	80	7.13	78	83	27.3
19	Fem	51	Positiva	10	Diabetes mellitus, obesidad	Grave, mortalidad 45%	84	10	100	06	7.48	69	84	51.4
20	Masc	42	Positiva	9	Hipertensión arterial	Grave, mortalidad 45%	40	=	85	06	7.42	57	34	22.2
×	F = 7 M = 13	х 56.5		х 7.35			× 81.8	х 9.5	х 82.3	х 86.5	х 7.32	× 58.5	× 9.5 × 82.3 × 86.5 × 7.32 × 58.5 × 62.45 × 30.7	× 30.7

IOT: intubación orotraqueal; pH: potencial de hidrógeno; PCO2: presión de dióxido de carbono; PO2: presión arterial de oxígeno; HCO3: dióxido de carbono; FIO2: fracción Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos -Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Especialidades núm. 2, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México. 5220 Sistema en línea usado para calcular el índice de Kirby: https://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/ALI.htm. de oxígeno.



Figura 1. Dispersión del índice de Kirby (PaO₂/FiO₂) de los casos con intubación orotraqueal no operados que fallecieron.

En esta gráfica se observa la dispersión de la PaO_2/FiO_2 de los 41 casos con intubación orotraqueal, donde los cuadros naranjas representan los casos fallecidos no intervenidos, es decir, quienes se catalogaron como severo y los rombos azules los casos intervenidos de traqueotomía que se clasificaron entre leve y moderado.

Dispersión del PaO₂/FiO₂ en 20 pacientes fallecidos con intubación orotraqueal por COVID-19.

◆ Dispersión del PaO₂/FiO₂ en 21 pacientes con intubación orotraqueal por COVID-19 operados de traqueotomía (tres de ellos fallecieron).

citotóxicas en los neutrófilos y esta hipoxemia puede promover la hiperinflamación, por lo anterior se señala que la hipoxia por enfermedades respiratorias no solo representa una consecuencia del daño pulmonar,³⁵ sino también contribuye de forma significativa al daño pulmonar progresivo.²² Los polimorfonucleares y la hipoxemia transitoria pueden promover la hiperinflamación.^{19,27}

El promedio de días de intubación orotraqueal fue menor a 10 días en el grupo no intervenido, esto podría suponer que en los pacientes que tendrían mayor oportunidad de supervivencia, ésta se definía después de dos semanas,^{5,23,24} similar a lo ocurrido en nuestro grupo de falle-

cidos con 7.25 días. La obesidad^{5,23,24} ha sido una de las comorbilidades más comunes para requerir ventilación mecánica asistida, similar a lo observado en nuestra serie, donde la obesidad ocupó el segundo lugar, 5,23,24 así como la diabetes mellitus que suponen mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Las comorbilidades más comunes, como diabetes mellitus e hipertensión arterial, se observaron de manera similar a lo descrito por otros autores, posiblemente asociado con la alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas en países en vías de desarrollo.5,26,27 La cardiopatía por sí sola agrava el curso clínico y empeora el pronóstico de vida.36 En nuestros casos entre los pacientes fallecidos hubo un ligero número



mayor de casos con cardiopatía en comparación con los que sí llegaron a recibir la traqueotomía. Los parámetros ventilatorios, como PEEP elevado \geq 10, FiO₂ \leq 82.3%, saturaciones de O₂ \leq 86.5% y la intubación orotraqueal ≤ 7.35 se observaron en el grupo de los pacientes fallecidos sin intervención. Entre los indicadores de mortalidad, los autores señalan la edad y las comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, cardiopatía, etc.; no obstante, pocos autores, como Han,34 además de los condicionantes de base señalados, menciona a la PaO₂/FiO₂ (índice de Kirby) como predictor de mal pronóstico de los casos SARS-CoV-2, similar a lo que describimos en nuestros grupos; en esta serie corta, representó un indicador adecuado para orientar el curso de fatalidad entre los pacientes orointubados que no recibieron la intervención, posiblemente confirmándose como un predictor fehaciente de mortalidad en los pacientes con intubación orotraqueal con COVID-19.

CONCLUSIONES

Casi un tercio de los pacientes con COVID-19 atendidos en nuestro nosocomio requirió manejo en terapia intensiva, la sexta década de la vida es la edad más afectada en estos casos que necesitó manejo en la UCI; la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, la diabetes mellitus y las cardiopatías fueron las comorbilidades más comunes. Los pacientes con variables ventilatorias como PEEP elevado ≥ 10, FiO₂ \leq 82.3%, saturaciones de $O_2 \leq$ 86.5% y la intubación orotraqueal ≤ 7.35 no intervenidos que fallecieron no cumplieron con los criterios para la traqueotomía. La PaO₂/FiO₂ (índice de Kirby) ≤ 81.8 puede ser un indicador para seleccionar a los pacientes con COVID-19 aptos a traqueotomía. En esta serie corta se describe que las recomendaciones estándares iniciales para realizar la traqueotomía en pacientes con SARS-CoV-2 fueron adecuadas para seleccionar a los sujetos con mejor pronóstico, evitando así procedimientos y exposición de los trabajadores de salud de manera innecesaria.

Consideraciones éticas

Se veló por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley en el Artículo 16 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, el artículo 14 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales

Limitaciones

Es una pequeña serie de casos con un análisis descriptivo, lo que limita que sus resultados sean concluyentes del todo.

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Mexicano del Seguro Social, como institución aportadora de los casos, asimismo, a nuestras autoridades de este nosocomio por las facilidades para realizar esta revisión, en especial a la Dra. Patricia Emilia García, Dr. Jesús Abinadab López Méndez, a nuestras queridas e indispensables señoritas enfermeras Karla, Araceli, Irma, Andrea y Claudia.

REFERENCIAS

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiol 2021; 19: 141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Sandoval-Gutiérrez JL. A 40 años de la descripción del índice de Kirby (PaO₂/FiO₂). Med Intensiva 2015; 39. DOI: 10.1016/j.medin.2015.06.003.
- Sánchez-Casado M, Quintana-Díaz M, Palacios D, Hortigüela V, Marco Schulke C, García J, et al. Relación entre el gradiente alveolo-arterial de oxígeno y la PaO 2/FiO 2 introduciendo la PEEP en el modelo. Med Intensiva 2012; 36 (5).
- Kojicic M, Festic E, Gajic O. Acute respiratory distress syndrome: insights gained from clinical and translational research. Bosnian J Basic Medical Sci 2009; 9: 59-68.
- Zhang X, Huang Q, Niu X, Zhou T, Xie Z, Zhong Y, et al. Safe and effective management of tracheostomy in COVID-19

- patients. Head Neck 2020; 42 (7): 1374-81. doi: 10.1002/hed.26261.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323: 1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395 (10223): 497-506. https://doi. org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019nCoV) infection is suspected: interim guidance 28 January 2020. WHO 2020: 10.
- Shiba T, Ghazizadeh S, Chhetri D, St. John M, Long J. Tracheostomy considerations during the COVID-19 pandemic. OTO Open 2020; 4. doi: 10.1177/2473974X20922528.
- Raimondi N, Vial MR, Calleja J, Quintero A, Cortés Alban A, Celis E, et al. Evidence-based guides in tracheostomy use in critical patients. Med Intensiva 2017; 41 (2): 94-115. doi: 10.1016/j.medin.2016.12.001.
- Mandal A, Nandi S, Chhebbi M, Basu A, Ray M. A systematic review on tracheostomy in COVID-19 patients: Current guidelines and safety measures. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2020.
- Mecham JC, Thomas OJ, Pirgousis P, Janus JR. Utility of tracheostomy in patients with COVID-19 and other special considerations. Laryngoscope 2020; 130 (11): 2546-9. doi: 10.1002/lary.28734.
- 13. Saavedra-Mendoza AG, Akaki-Caballero M, Caretta-Barradas S, Castañeda-De León MR, et al. Traqueotomía en pacientes con COVID-19: recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Cuándo y cómo realizarla y cuidados posquirúrgicos. An Otorrinolaringol Mex 2020; 65 (1): 12.
- 14. Parker NP, Schiff BA, Fritz MA, Rapoport SK, Schild S, Altman KW, et al. Tracheotomy recommendations during the COVID-19 pandemic. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2020.
- Sommer DD, Engels PT, Usaf CEKW, Khalili S, Corsten M, Tewfik MA, et al. Recommendations from the CSO-HNS taskforce on performance of tracheotomy during the CO-VID-19 pandemic. J Otolaryngol Head Neck Surgery 2020; 49: 23. doi: 10.1186/s40463-020-00414-9.
- Tay JK, Khoo MLC, Loh WS. Surgical considerations for tracheostomy during the COVID-19 pandemic: Lessons learned from the severe acute respiratory syndrome outbreak. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146: 517-8. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764
- Harrison LRJ. Tracheostomy guidance during the COVID-19 pandemic guidance for surgical tracheostomy and tracheostomy tube change during the COVID-19 pandemic. ENTUK 2020; 1-4.

- Lim CK, Ruan SY, Lin FC, Wu CL, Chang HT, Jerng JS, et al. Effect of tracheostomy on weaning parameters in difficultto-wean mechanically ventilated patients: A prospective observational study. PLoS One 2015; 10 (9). doi: 10.1371/ journal.pone.0138294.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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): 1054-62. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30566-3.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016; 315 (8): 788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
- Mehta AB, Syeda SN, Bajpayee L, Cooke CR, Walkey AJ, Wiener RS. Trends in tracheostomy for mechanically ventilated patients in the United States, 1993-2012. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192 (4): 446-54. doi: 10.1164/ rccm.201502-0239OC.
- McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. Lancet Respir Med 2020; 8: 717-25. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30230-7.
- 23. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020; 94: 91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- 24. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020; 14 (4): 283-7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016.
- 25. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. Tetrahedron Lett 2020; 28 (44): 5241-4.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA 2012; 307 (23): 2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. BMJ 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395 (10223): 507-13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- 29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323 (11): 1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585



- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020; 323 (16): 1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Gen Int Med 2020; 35: 1545-9. doi: 10.1007/ s11606-020-05762-w.
- Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2016; 44 (1): 120-9. doi: 10.1097/ CCM.0000000000001359.

- Schwartz RS, Eltzschig HK, Carmeliet P. Mechanisms of disease hypoxia and inflammation. N Engl J Med 2011; 364.
- Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (4): 655-9. doi: 10.1016/j. dsx.2020.05.020.
- San Román JA, Uribarri A, Amat-Santos IJ, Aparisi Á, Catalá P, González-Juanatey JR. The presence of heart disease worsens prognosis in patients with COVID-19. Rev Esp Cardiol 2020; 73 (9): 773-5. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.025.
- Han J, Shi LX, Xie Y, Zhang YJ, Huang SP, Li JG, et al. Analysis
 of factors affecting the prognosis of COVID-19 patients
 and viral shedding duration. Epidemiol Infect 2020.
 doi:10.1017/S0950268820001399.

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.v38i4.6942

Efecto de la comunicación con dispositivos móviles en pacientes hospitalizados por COVID-19

Effect of communication with mobile devices in hospitalized patients due to COVID-19.

Miguel Ángel Fernández-Ortega,¹ Paola Nájera-Chávez,² Efrén Raúl Ponce-Rosas,⁵ Rocío Dávila-Mendoza,⁵ Daniel Alejandro Muñiz-Salinas,⁻ Omar Rodríguez-Mendoza,⁵ Verónica Sánchez-Pozos,³ Carlos Lenin Pliego-Reyes⁴

Resumen

OBJETIVO: Identificar el efecto de los dispositivos móviles de comunicación en la evolución clínica de pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS: Ensayo clínico controlado, efectuado de diciembre de 2020 a mayo de 2021, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, de uno y otro sexo, mayores de 18 años, con saturación de $\rm O_2$ mayor al 70% y menor al 90% al ingreso. Se conformaron dos grupos, la variable independiente fue la disponibilidad de un dispositivo móvil: En el grupo 1 se incluyeron pacientes con comunicación con familiares a través de videollamadas y en el grupo 2 pacientes sin comunicación con familiares. Las variables dependientes fueron días de estancia intrahospitalaria, costos de hospitalización, comorbilidades, complicaciones, desenlace: defunción o alta, ansiedad y depresión.

RESULTADOS: Las complicaciones más frecuentes fueron: descontrol metabólico, intubación endotraqueal e insuficiencia orgánica múltiple, no hubo diferencias significativas entre los grupos. El promedio de días de hospitalización fue de 12.64 días, no hubo diferencias entre ambos grupos y tampoco se encontraron en el desenlace. El costo por paciente (días-cama, medicamentos, estudios paraclínicos y estudios de gabinete) fue de 110,848.59 pesos mexicanos (5542 dólares estadounidenses).

CONCLUSIONES: El uso de dispositivos móviles de comunicación en las áreas no mejoró la evolución clínica de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19. Tampoco disminuyó los costos de atención ni los días de hospitalización.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; depresión; costos de enfermedad; comunicación; neumonía.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the effect of mobile communication devices on the clinical evolution of hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia.

MATERIALS AND METHODS: Controlled clinical trial, done from December 2020 to May 2021 in which patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia, both sexes, older than 18 years, with O_2 saturation greater than 70% and lesser than 90% at admission were included. Two groups were formed, the independent variable was the availability of a mobile device: Group 1: patients with communication with relatives through video calls and Group 2: patients without communication with relatives. Dependent variables were days of in-hospital stay, hospitalization costs, comorbidities, complications, outcome: death or discharge, anxiety and depression.

RESULTS: The most frequent complications were: metabolic disorder, endotracheal intubation and multiple organ failure, there were no significant differences between groups. The average length of in-hospital stay was 12.64 days, there were no differences between the two groups and no differences were found in the outcome. The cost per patient (bed days, medications, paraclinical studies and imaging studies) was 110,848.59 Mexican pesos (5542 American dollars).

- ¹ Profesor titular A, tiempo completo. Médico especialista, Servicio de Urgencias Adultos, Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
- ² Médico general, Servicio de Medicina Interna (COVID).
- ³ Médico especialista, Servicio Cirugía Maxilofacial.
- ⁴ Médico especialista, Servicio Medicina Interna.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México. México

- ⁵ Profesor titular A, tiempo completo. Subdivisión de Medicina Familiar.
- ⁶ Técnico académico asociado B, tiempo completo. Subdivisión de Medicina Familiar.
- Médico general. Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud.
 Médico passate en Servicio Social.
- Médico pasante en Servicio Social. Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 2 de octubre 2021 Aceptado: 14 de octubre 2021

Correspondencia

Miguel Ángel Fernández Ortega miguelaf03@live.com

Este artículo debe citarse como:

Fernández-Ortega MA, Nájera-Chávez P, Ponce-Rosas ER, Dávila-Mendoza R, Muñiz-Salinas DA, Rodríguez-Mendoza O, Sánchez-Pozos V, Pliego-Reyes CL Efecto de la comunicación con dispositivos móviles en pacientes hospitalizados por COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (4): 804-810.

www.medicinainterna.org.mx



CONCLUSIONS: The use of mobile communication devices in the areas did not improve the clinical evolution of hospitalized patients diagnosed with COVID-19 pneumonia. Nor did it reduce costs of care or days of hospital stay.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Depression; Cost of illness; Communication; Pneumonia.

ANTECEDENTES

El coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha causado al 28 de septiembre de 2021 un total de 232,316,272 personas infectadas y la muerte de 4,756,251 en todo el mundo.¹ Es el virus más devastador de este siglo y su forma de manifestación clínica es variable, va desde cuadros asintomáticos hasta la neumonía grave y muerte.²,3,4 Las personas con mayor riesgo de enfermedad crítica y muerte son las mayores de 60 años y las que tienen alguna comorbilidad, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer, obesidad, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, entre otras.²-7

México es uno de los países con mayor letalidad del virus en todo el mundo (7.2%), solo detrás de Yemen (19%) y Perú (9.2%). La enfermedad por COVID-19 fue la segunda causa de mortalidad general en México en 2020 (201,163 defunciones), solo por debajo de las enfermedades cardiovasculares (218,885 defunciones). 1,3

La pandemia de COVID-19 ha llevado a la implementación de estrategias de "distanciamiento social", fuera y dentro de los hospitales para evitar la propagación de la enfermedad; sin embargo, es importante considerar que el distanciamiento social, la soledad, el estrés físico, emocional y espiritual que viven las personas hospitalizadas pueden afectar la evolución y desenlace de esta enfermedad, así como los costos de atención hospitalaria.⁷⁻¹¹ Según Hwang, "…el aislamiento social es un estado de extrañamiento, que se refiere a la pérdida de conexión social con otras personas y organizaciones sociales. La soledad, por el contrario, es un sentimiento subjetivo de angustia, que surge cuando hay discrepancia entre lo deseado y las relaciones sociales reales…".⁹ Tanto el aislamiento social, como la soledad se han asociado con mayor mortalidad en diferentes enfermedades crónicas, sobre todo en personas de edad avanzada, es más evidente en hombres que en mujeres.^{12,13}

En algunos estudios de Taiwán y China se ha buscado disminuir el sentimiento de soledad y aislamiento social de las personas adultas mayores que viven en hogares para ancianos, cuyas visitas de familiares son escasas o nulas, lo que incrementa el sentimiento de abandono. Se han realizado intervenciones que intentan algún tipo de comunicación por videoconferencia con familiares o amigos a través de teléfonos inteligentes, computadoras o tabletas electrónicas para reducir el sentimiento de soledad, con resultados divergentes, en algunos casos se ha encontrado que disminuyen el sentimiento de soledad, incluso el estado depresivo y mejoran la calidad de vida; sin embargo, en otros no ha sido favorable. 14,15

En 2018 Jansen y colaboradores realizaron un metanálisis acerca de los aspectos económicosanitarios en pacientes hospitalizados con diabetes, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, cáncer, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras y alguna comorbilidad psiquiátrica. Encontraron que las alteraciones emocionales pueden estar presentes hasta en el 30% de los pacientes y que el subgrupo con depresión representaba mayor costo de atención, incluyendo un promedio de 4.38 días más de hospitalización en comparación con los pacientes no deprimidos.¹⁰

El objetivo de este artículo es identificar el efecto de los dispositivos móviles de comunicación en la evolución clínica de pacientes hospitalizados con neumonía atípica por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado efectuado de diciembre de 2020 a mayo de 2021 en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, de uno y otro sexo, mayores de 18 años, no intubados, con saturación de O mayor al 70% y menor al 90% al ingreso en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), México. Se conformaron dos grupos, la variable independiente fue la disponibilidad de un dispositivo móvil: El grupo 1 (de estudio) incluyó pacientes con comunicación con familiares a través de videollamadas y el grupo 2 (control) pacientes sin comunicación con sus familiares. La asignación a los grupos de intervención fue intencional, de manera alterna, en la medida que fueron desocupándose las camas o en el orden de su ingreso a hospitalización, según fue el caso. Las variables dependientes (VD) fueron: a) días de estancia intrahospitalaria (días-cama); b) costos de días-cama de hospitalización, UCI o ambas, medicamentos, estudios de laboratorio e imagen

(de acuerdo con el tabulador institucional con valores que corresponden a institución pública federal); c) comorbilidades; d) ocurrencia de complicaciones; e) desenlace: defunción o alta hospitalaria; f) ansiedad y depresión. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) fue aplicada entre el cuarto y séptimo día de estancia hospitalaria por un entrevistador médico. La encuesta se aplicó a los pacientes de manera voluntaria, con consentimiento informado y garantizando a los encuestados que, en caso de no responderlo, no habría repercusiones de ningún tipo. Se realizaron análisis univariados para describir las características de las variables sociodemográficas y clínicas. Para el análisis bivariado se aplicaron pruebas no paramétricas para estimar diferencias y χ² para determinar la asociación entre variables. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS V26. El proyecto fue registrado y aprobado por los siguientes Comités y Comisiones de Ética e Investigación: Organización Mundial de la Salud, Universal Trial Number: U1111-1259-9918; Progress Report: Sri Lanka Clinical Trials, con Registry SLCTR registration number: SLCTR/2020/026; Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina: FM/ DI/084/2020 e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE): 062-1-2020.

RESULTADOS

Se reclutaron 134 pacientes. De ellos, se eliminaron 23 por alta voluntaria, traslado a otros hospitales o por defunción antes del día 4 de hospitalización, quedando 111 sujetos de los que el 59.5% eran hombres. El 50.5% se incluyó en el grupo 1 (tuvieron comunicación por videollamada con sus familiares) y el 49.5 % al grupo 2 (que no la tuvieron). El familiar con el que los pacientes internados prefirieron realizar videollamada según el sexo fueron: masculinos, el 50% prefirieron sus hijos (n = 16) y el 50% con



su esposa (n = 16). El 88% de las mujeres prefirieron comunicarse con sus hijos y solamente el 11% con sus esposos.

La edad promedio de los pacientes fue de 58.09 ± 10.88 años, límites: 32 y 85. El 73.9% estaban casados o en unión libre. El promedio de años de escolaridad fue de 12.15 ± 3.97 años, límites: 6 y 22. La religión predominante fue la católica en el 86.5%.

Las principales comorbilidades (respuesta múltiple) fueron: hipertensión arterial (31.5%), diabetes mellitus (23.2%) v obesidad (7.7%); el 16.6% no tenía ninguna comorbilidad. El promedio de saturación de oxígeno al ingreso hospitalario fue de 80.55 ± 6.89%, límites: 70 y 89%. Las concentraciones de ferritina promedio fueron de 874.49 ± 798.67 mg/dL (hombres: 30-400 mg/dL y mujeres 13-150 mg/ dL) y las de proteína C reactiva de 7.68 ± 7.28 mg/dL (0.00-0.5 mg/dL). Se compararon las concentraciones de proteína C reactiva y ferritina según los grupos con y sin comunicación; no se encontraron diferencias significativas; prueba U de Mann-Whitney: p = 0.294 y p = 0.213, respectivamente.

Según el grupo de estudio (con y sin comunicación), la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad fueron proporcionalmente más frecuentes en los pacientes sin comunicación (61.9, 56.1 y 64.2%, respectivamente) en comparación con los pacientes con comunicación (38.1, 43.8 y 35.7%, respectivamente). Se realizó análisis discriminante multivariado, para la variable dependiente "desenlace" se calculó el modelo con el método de inclusión por pasos con siete variables independientes: proteína C reactiva, saturación de oxígeno al ingreso, ferritina, comorbilidades (1: ninguna; 2: diabetes, hipertensión o ambas; 3: otras), puntaje de depresión total, puntaje de ansiedad total y complicaciones (ausencia o presencia). Las comorbilidades no tuvieron significación estadística en la comparación de promedios (p = 0.579).

Por lo que se refiere a las complicaciones, el descontrol metabólico, la intubación endotraqueal y la insuficiencia orgánica múltiple fueron las más frecuentes en los pacientes sin comunicación (45, 47.8 y 31.2%, respectivamente) que en los pacientes con comunicación (54.9, 52.1 y 68.7%, respectivamente), no hubo diferencias estadísticamente significativas; prueba binomial: p = 0.635.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 12.64 ± 6.56 , límites: 4 y 49. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de estudio y tampoco en el desenlace (muerte o alta hospitalaria), c2: p = 0.950 y p = 0.310, respectivamente. El costo total promedio (días-cama, medicamentos, estudios paraclínicos y estudios de gabinete) fue de \$110,848.59 pesos mexicanos (\$5542 dólares) \pm \$76,532 (\$3,827 dólares), límites: \$26,582-\$495,499 (\$1,329-\$24,775 dólares). Se comparó el costo promedio entre los pacientes de ambos grupos, la distribución no fue normal, por lo que se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias significativas con un valor p = 0.710.

En el análisis comparativo de los dos grupos de estudio, sexo y edad según el desenlace (alta por mejoría o muerte), no tubo diferencias significativas. **Cuadro 1**

A todos los pacientes se les aplicó la Escala HAD; se consideró paciente positivo para depresión, ansiedad o ambos cuando el puntaje fue mayor a 11. El puntaje mínimo de la escala es 0 y el máximo posible es de 21. El cuestionario HAD se aplicó entre los días 4 y 7 de estancia hospitalaria y no se realizó una segunda medición.

Las puntuaciones promedio de los 111 pacientes en la escala de ansiedad fue de 5.01 ± 4.33 y

Cuadro 1. Grupo de estudio, sexo y grupo de edad según el desenlace

	Dese	nlace		
	Muerte	Alta	Total	p*
Grupo de estudio				
Con comunicación	16	40	56	
Sin comunicación	14	41	55	
Total	30	81	111	0.712
Sexo				
Masculino	15	51	66	
Femenino	15	30	45	
Total	30	81	111	0.217
Edad				
32-59 años	12	45	57	
60-85 años	18	36	54	
Total	30	81	111	0.145

^{*} Prueba χ^2 de Pearson.

límites de 0 y 18 puntos. En la escala de depresión el promedio fue de 3.78 ± 3.29 con límites de 0 y 15 puntos.

Se compararon los días de estancia hospitalaria en dos intervalos (4 a 13 días y más de 14) con la presencia o no de ansiedad, depresión o ambas; no se encontró diferencia significativa para ansiedad, χ^2 (p = 0.123), pero sí hubo significación para depresión, prueba exacta de Fisher: p = 0.002), indicando que los pacientes de más de 14 días de hospitalización mostraron datos de depresión, lo que no tuvo relación con la mortalidad.

También se comparó la asociación de comunicación de los pacientes con sus familiares con la existencia de ansiedad, depresión o ambas en los dos grupos; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, χ^2 : p = 0.563 y prueba exacta de Fisher: p = 0.618. Asimismo, se comparó la existencia o no de depresión y ansiedad según el desenlace (muerte o alta hospitalaria);

no se encontraron diferencias significativas en ambas comparaciones; prueba exacta de Fisher: p=0.586 y p=0.705, respectivamente. De igual forma, se investigó si los pacientes de ambos grupos mostraron ansiedad, depresión o ambas al sufrir complicaciones durante su estancia en el hospital, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; χ^2 : p=0.261 para ansiedad y p=0.948 para depresión.

DISCUSIÓN

Se ha reportado que el aislamiento social y la soledad se asocian con mayor mortalidad en diferentes enfermedades crónicas y en personas de edad avanzada, lo que es más evidente en hombres que en mujeres. 9,10 Sin embargo, en este estudio se encontró que el 83.4% de los pacientes hospitalizados tenían alguna comorbilidad como hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad, entre otras, y no mostraron alteraciones psicosociales, como ansiedad o depresión, salvo esta última en los casos de hospitalización mayor a 14 días en ambos grupos de estudio. Más aún, se consideró la hipótesis inicial de que los pacientes que no estuvieran comunicados por videollamadas con sus familiares o amigos tendrían mayor ansiedad o depresión, lo que no se comprobó. Estos hallazgos coinciden con reportes de otros investigadores en Taiwán, China y Estados Unidos que han intentado algún tipo de comunicación por videoconferencia con familiares o amigos a través de teléfonos inteligentes, computadoras o tabletas electrónicas, para disminuir el sentimiento de soledad, aislamiento o depresión, pero los resultados han sido divergentes. 13,14,16,17

Se ha demostrado que las alteraciones psicosociales, como soledad, aislamiento y depresión se encuentran hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados, acompañando a enfermedades como cáncer, diabetes, insuficiencia cardiaca y renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,



etc., que pueden incrementar el número de días de hospitalización, el número de complicaciones, los costos de atención y, por supuesto, la mortalidad.8,10,18 A este respecto, los días de estancia intrahospitalaria no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos, teniendo como promedio 12.64 ± 6.56 días, con intervalo de 4-49, muy superior a lo reportado en Alemania por Jeck y colaboradores, que fue de 9 días; sin embargo, la duración de la hospitalización varió entre 1 y 168 días. 19 En Nueva York, Estados Unidos, en una muestra con 5279 pacientes, el promedio de días de hospitalización fue de 7, con intervalo de 3-53 días, aunque en el caso de pacientes exclusivamente en estado crítico fue de 36 días.²⁰ Un aspecto importante a destacar es que en estos dos países prescribieron fármacos del tipo de remdesivir que, según se ha reportado, reduce en promedio 2 días la estancia hospitalaria, así como los cuadros mortales.¹⁹

Al respecto de las complicaciones, el descontrol metabólico, la intubación endotraqueal, la insuficiencia orgánica múltiple y la mortalidad no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. No obstante, el porcentaje de pacientes que requirieron apoyo mecánico ventilatorio fue del 16.5% de los sujetos hospitalizados y fue necesaria en el 50% de los pacientes complicados de los dos grupos. Fue superior al 10% reportado en Wuhan, China,²¹ e inferior al 23.6% de pacientes intubados en el estudio de Nueva York²⁰ y al 28.6% del total de la cohorte de pacientes en el estudio de Jeck en Alemania.¹⁹

Con respecto a los costos de atención en pacientes hospitalizados es muy marcada la diferencia entre los países industrializados y un país emergente como México, que sustenta la mayor parte de la atención de la pandemia en el sistema público. A este respecto, la investigación no encontró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, los costos

promedio por paciente fueron de 110,848.59 pesos mexicanos (5542 dólares estadounidenses [USD]). Los costos de atención son muy inferiores a los reportados en Estados Unidos en 2020 que en promedio fueron de 14,366 USD (13,545-15,129 USD), sin considerar la unidad de cuidados intensivos. 18 En Alemania se reportó un promedio de 53,070.94 euros, con intervalo de 6620.20-348,861.16 euros).19 En Sudáfrica, el costo reportado en instituciones públicas para pacientes graves y críticos en hospitalización fue de 4578 USD y en unidad de cuidados intensivos privados de 6278 USD. Al considerar los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), el estudio realizado por Cleary y colaboradores encontró que no es rentable pagar los costos de unidades de cuidados intensivos privados, comparado con mantener a los pacientes con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio en piso.22

Algunas limitaciones de esta investigación fueron el pequeño número de pacientes reclutados en la muestra, que fue derivado, en primer lugar, del estudio unicéntrico y, en segundo, porque tuvo que suspenderse el reclutamiento de pacientes debido a que al llegar a urgencias referían haber sido vacunados contra SARS-CoV-2 en su mayoría. Por otro lado, fue difícil obtener datos completos de muchos sujetos, debido a factores como: malas condiciones clínicas de los pacientes, falta de reactivos (como dímero D, ferritina y cortisol, grupo y Rh) y falta de peso y talla para calcular el índice de masa corporal, entre otros.

CONCLUSIONES

El uso de dispositivos móviles para comunicación de los pacientes con sus familiares en las áreas de hospitalización COVID-19 no mejoró la evolución clínica de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía. Tampoco disminuyó los costos de atención ni los días de estancia intrahospitalaria.

REFERENCIAS

- Johns Hopkins University Medicine (28/sept/2021). Mortality Analyses. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19. 16-24 February 2020. [Consultado 22 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19).
- Ministerio de Sanidad. Información científica- técnica. Enfermedad por coronavirus Covid-19 (actualización 03 de julio de 2020). [Consultado 20/06/2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ ITCoronavirus.pdf.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Síntomas de la enfermedad del coronavirus. [Consultado 21 junio 2020]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/ coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms. html
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 2 de junio 2020. [Consultado 21 junio 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Enfermedad del coronavirus 2019. Personas con mayor riesgo. [consultado 21 junio 2020]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/people-at-higher-risk.html.
- Ministerio de Sanidad. Información científica- técnica. Enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (actualización 15 de enero de 2021). [Consultado 12/08/2021] Disponible en:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ ITCoronavirus.pdf.
- Banerjee D, Rai M. Social isolation in Covid-19: The impact of loneliness [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. Int J Soc Psychiatry 2020; 20764020922269. doi:10.1177/0020764020922269.
- Hwang TJ, Rabheru K, Peisah C, Reichman W, Ikeda M. Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic. Int Psychogeriatr 2020; 1-4. doi:10.1017/ S1041610220000988.
- Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. PLoS Med 2010; 7 (7): e1000316. doi:10.1371/journal.pmed.1000316.
- Jansen L, van Schijndel M, van Waarde J, van Busschbach
 Health-economic outcomes in hospital patients with medical-psychiatric comorbidity: A systematic review and

- meta-analysis. PLoS One 2018; 13 (3): e0194029. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194029.
- Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S, et al. Psychosocial impact of COVID-19. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (5): 779-788. doi:10.1016/j. dsx.2020.05.035.
- Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110 (15): 5797-5801. doi:10.1073/pnas.1219686110.
- 14. Tsai HH, Tsai YF. Changes in depressive symptoms, social support, and loneliness over 1 year after a minimum 3-month videoconference program for older nursing home residents. J Med Internet Res 2011; 13 (4): e93. doi:10.2196/jmir.1678.
- Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, Wang Ch. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 913-920. doi: 10.1164/rccm.200804-619OC.
- Bessière K, Pressman S, Kiesler S, Kraut R. Effects of internet use on health and depression: a longitudinal study. J Med Internet Res 2010; 12 (1): e6. doi: 10.2196/jmir.1149.
- Tsai HH, Tsai YF, Wang HH, Chang YC, Chu HH. Videoconference program enhances social support, Ioneliness, and depressive symptoms of elderly nursing home residents. Aging Ment Health 2010; 14 (8): 947-954. doi:10.1080/13 607863.2010.501057.
- 18. Bartsch, S, Ferguson M, Mckinnell J & O'Shea K, Wedlock P, Sheryl S, Lee B. The potential health care costs and resource use associated With COVID-19 in The United States: A simulation estimate of the direct medical costs and health care resource use associated with COVID-19 infections in the United States. Health Affairs 2020; 39 (6): 1-7. DOI: 10.1377/hlthaff.2020.00426.
- 19. Jeck J, Jakobs F, Kron A, Franz J, Cornely OA, Kron F. A cost of illness study of COVID-19 patients and retrospective modelling of potential cost savings when administering remdesivir during the pandemic "first wave" in a German tertiary care hospital. Infection 2022; 50: 191-201. doi: 10.1007/s15010-021-01685-8.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020; 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020; 75 (7): 1730-41. doi: 10.1111/all.14238.
- Cleary SM, Wilkinson T, Tamandjou TR, Docrat S, Solanki GC. Cost-effectiveness of intensive care for hospitalized COVID-19 patients: experience from South Africa. Health Services Research 2021; 21: 82. https://doi.org/10.1186/ s12913-021-06081-4.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6624

Evaluación de cambios ultrasonográficos tempranos con el sistema de puntuación Global OMERACT-EULA (GLOESS) en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral

Reliability of the Global OMERACT-EULAR Score System (GLOESS) in patients starting tumor necrosis factor inhibitors against active rheumatoid arthritis.

Cesar Alejandro Arce-Salinas,¹ Hugo Alejandro Arriaga-Caraza,² Aleni Alieta Paz-Viscarra,³ Lucía Comellas-Kirkup,⁴ José Alexandre-Mendoça,⁵ Yeremi Díaz-Galicia,⁶ Jorge Antonio Aldrete-Velasco,² Benjamín Camacho-Silva⁸

Resumen

OBJETIVO: Comparar los índices clínicos con los hallazgos en la ecografía y valorar su correlación en pacientes con artritis reumatoide que iniciaron inhibidores del factor de necrosis tumoral.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo y ciego simple efectuado en la Ciudad de México de marzo de 2017 a agosto de 2018. Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 65 años de edad con artritis reumatoide que cumplieron con los criterios de inclusión. Se valoraron los índices clínicos y la ecografía articular, basada esta última en las recomendaciones del sistema de puntuación Global OMERACT-EULAR (GLOESS), utilizando la escala de grises y Doppler poder. Los pacientes se evaluaron durante tres visitas consecutivas con un intervalo de seis semanas entre cada una.

RESULTADOS: Se incluyeron 14 pacientes. Al inicio del estudio la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones junto con la proteína C reactiva fue de 3.275, luego cambió a 2.71 y 2.51 en la primera y segunda visitas, respectivamente. Todos los demás índices mostraron disminución entre el inicio y la primera visita, pero no en la segunda, mientras que el recuento de 7 articulaciones no tuvo cambios significativos. La evaluación de ultrasonido de 12 articulaciones mostró una correlación significativa con los índices clínicos.

CONCLUSIONES: Los índices clínicos tienen mayor capacidad para detectar diferencias a corto plazo y la evaluación ecográfica de 12 articulaciones con el sistema de puntuación GLOESS podría ser útil en el complejo proceso de seguimiento en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVE: Artritis; factor reumatoide; ecocardiografía; proteína C reactiva.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the clinical indices with the findings on ultrasound in patients with rheumatoid arthritis who started tumor necrosis factor inhibitors and assess their similarity.

- ¹ Reumatología clínica. Clínica CIME, Ciudad de México.
- ² Imagenología clínica y diagnóstica.
- ³ Reumatología clínica.

Centro de Reumatología en Infusión Roma SC. Ciudad de México, México.

- ⁴ Reumatología clínica, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México.
- ⁵ Profesor. Pontifícia Universidad de Campinas, PUCCAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.
- ⁶ Reumatología clínica. Hospital SEDNA, Ciudad de México, México.
- ⁷ Medicina Interna.
- 8 Médico cirujano.

Paracelsus SA de CV, Ciudad de México, México.

Recibido: 23 de julio 2021 Aceptado: 20 de septiembre 2021

Correspondencia

Jorge Antonio Aldrete Velasco doctoraldretej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arce-Salinas CA, Arriaga-Caraza HA, Paz-Viscarra AA, Comellas-Kirkup L, Alexandre-Mendoça J, Díaz-Galicia Y, Aldrete-Velasco JA, Camacho-Silva B. Evaluación de cambios ultrasonográficos tempranos con el sistema de puntuación Global OMERACT-EULA (GLOESS) en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral. Med Int Méx 2022; 38 (4): 811-819.

www.medicinainterna.org.mx

MATERIALS AND METHODS: A prospective and single-blind study was done in Mexico City from March 2017 to August 2018. Adult patients aged 18 to 65 years with rheumatoid arthritis were included. Clinical indices and joints ultrasound were assessed based on the Global OMERACT-EULAR (GLOESS) score system recommendations, using gray-scale plus Power-Doppler. Patients were evaluated in three consecutive visits, with a six-week interval among visits.

RESULTS: There were included 14 patients. At baseline 28-Joint Disease Activity Score-C-Reactive Protein was 3.275, then changed to 2.71 and 2.51 in the first and second visit, respectively. All other indices showed a decrease between baseline and first visit but not at second, while 7-joint count had no significative change. The ultrasound evaluation of 12 joints showed a significant correlation with the clinical indices.

CONCLUSIONS: Clinical indices have more ability to detect short-term differences and 12-joint ultrasound assessment with the GLOESS score system may be useful in the complex process of following in the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Arthritis; Rheumatoid Factor; Echocardiography; C-reactive protein.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica asociada con daño irreversible de las articulaciones, deterioro funcional y reducción de la calidad de vida. Actualmente se dispone de una amplia gama de medicamentos para prevenir daños en las articulaciones y en otros órganos. No existe ningún indicador que pueda garantizar con precisión la interrupción en términos de la progresión de la enfermedad, pero los índices agrupados clínicamente están destinados a tal fin. El puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS28, por sus siglas en inglés), el índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI, por sus siglas en inglés), el índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI, por sus siglas en inglés) o la evaluación de rutina de los datos del índice de pacientes-3 (RAPID-3, por sus siglas en inglés) reflejan la respuesta sintomática;1 aunque una estrecha correlación entre la interrupción del daño estructural y la remisión clínica aún requiere verificación. Los estudios anteriores ofrecen una verificación incompleta y poco clara. Incluso todavía hay trabajo por hacer para una medición precisa de la remisión estructural, aunque la ecografía articular parece ser la forma más cercana de lograrlo.²

La evaluación de imágenes del daño estructural en la artritis reumatoide ha evolucionado desde la radiografía simple hasta la resonancia magnética y la ecografía, donde esta última podría revelar inflamación articular subclínica o lesiones óseas tempranas, mostrando ser un método de obtención de imágenes no invasivo, accesible, económico, confiable, preciso y fácil de usar.3 Recientemente se desarrolló un nuevo sistema para evaluar la inflamación articular en la artritis reumatoide activa, el sistema de puntuación Global OMERACT-EULAR (GLOESS). que verifica la hipertrofia sinovial mediante el modo B en escala de grises y la vascularización sinovial mediante Doppler poder. GLOESS ha demostrado ser preciso y confiable.^{4,5}



El objetivo del presente estudio es evaluar la precisión al cambio de método evaluación, así como la validez convergente en relación con otros índices clínicos, un tema aún por explorar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio en el que pacientes con artritis reumatoide de 18 a 65 años fueron reclutados por reumatólogos certificados en la Ciudad de México, desde el 31 de marzo de 2017 hasta el 30 de agosto de 2018. Fueron diagnosticados según los criterios ACR-EULAR 2010.6 Los pacientes seleccionados debían tener una enfermedad activa (el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones junto con la proteína C reactiva > 3.2) y estar actualmente en tratamiento con cualquier fármaco antirreumático sintético modificador de la enfermedad (**Cuadro 1**), debiendo ser capaces de recibir una ingesta diaria de 10 mg o menos de prednisona o equivalente.

El investigador evaluaba la ventaja de iniciar el tratamiento con un bloqueador del factor de necrosis tumoral tipo alfa, tras descartar previamente la posibilidad de tuberculosis latente. Los pacientes serían excluidos siempre que tuvieran un posible síndrome de superposición o cualquier otro diagnóstico diferente a la artritis reumatoide, otra enfermedad aguda o crónica que limitara la administración de agentes biológicos, así como si tuvieran algún tipo de insuficiencia orgánica o alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica que limitara el apego del paciente. También se excluyeron los pacientes con ausencia de extremidades, implantes protésicos, cirugías articulares previas o fracturas en algún momento del proceso de seguimiento. Los comités de ética y las juntas de revisión de hospitales aprobaron este protocolo; todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Una vez aceptados, los pacientes siguieron una evaluación clínica exhaustiva; también

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas basales de cada grupo

Características	Pacientes N = 14	Adalimumab	Certolizumab	р
Edad, mediana (IQR), años	42.5 (31.0-54.0)	53.0 (35.0-58.0)	39.0 (23.0-49.0)	0.159
Peso, mediana (IQR), kg	62.5 (56.4-70.0)	63.0 (58.3-75.0)	62.0 (51.0-68.0)	0.522
Hemoglobina, mediana (IQR), g/L	14.1 (13.0-14.2)	14.1 (13.9-14.3)	13.2 (12.2-14.2)	0.370
Plaquetas, mediana (IQR), células/µL	309.5 (227.0-337.5)	285.0 (221.0-345.0)	310.0 (229.0-335.0)	0.701
Con factor reumatoide positivo, núm. (%)	12 (85.7)	6 (85.7)	6 (85.7)	1.00
Con anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, núm. (%)	11 (78.6)	5 (71.4)	6 (85.7)	1.00
Antecedente del uso de FARME, núm. (%)	13 (92.9)	7 (100)	6 (85.7)	1.00
Uno a dos FARME, núm. (%)	6 (42.6)	3 (42.9)	3 (50)	1.00
Tres a cinco FARME, núm. (%)	7 (53.8)	4 (57.1)	3 (50)	1.00
Antecedente de la administración de corticoesteroides	9 (64.3)	6 (85.7)	3 (42.9)	0.266
Tiempo de progresión de la enfermedad (años) ^a	2.29 (0.79-12.66)	1.83 (0.43-15.05)	2.75 (0.91-10.74)	0.949

FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

^a El tiempo de progresión de la enfermedad se calculó desde la fecha del diagnóstico inicial de artritis reumatoide hasta la fecha de inicio del tratamiento en el estudio adalimumab/certolizumab pegol.

se evaluaron con la proteína C reactiva y el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones, el índice de actividad de la enfermedad clínica, el índice simplificado de actividad de la enfermedad y el índice de discapacidad con el Cuestionario de Evaluación de la Salud. Además, uno de investigadores realizó una evaluación conjunta por ultrasonido, de acuerdo con las pautas de GLOESS. Después del proceso mencionado, por principios bioéticos y por el bienestar de los sujetos de investigación, se les proporcionó un medicamento que contribuyera a tener control de su enfermedad. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o certolizumab pegol, comenzando con 400 mg cada dos semanas hasta completar tres dosis y posteriormente recibieron 400 mg mensuales. Podían tomar prednisona hasta 10 mg o analgésicos no esteroides según se requiriese. Se realizaron dos visitas de seguimiento a los 42 ± 7 y 84 ± 7 días después de la visita inicial, que se desarrollaría como se describió anteriormente. Tras la evaluación inicial, también se midieron el factor reumatoide y los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP, por sus siglas en inglés).

La unidad de ultrasonido utilizada para este estudio fue un equipo portátil Mindray M5®. Durante todo el estudio se calibró el equipo a una frecuencia de 10 MHz, la escala de grises se modificó de acuerdo con la anatomía de cada paciente y el PRF se fijó en 3.5 m/s. Se realizó una evaluación bilateral de 22 articulaciones (44 articulaciones en total): 1ª a 5ª metacarpofalángicas, 1^a a 5^a interfalángicas proximales, muñeca, codo, hombro, rodilla, tobillo, tibioastragalina, astrágalo escafoides, calcáneo-cuboidea y 1ª a 5ª metatarsofalángicas, utilizando escala de grises y Doppler poder. La definición de sinovitis se tomó de la European Society of Muscle-Skeletal Radiology, Musculoskeletal Ultrasound Technical Guidelines y OMERACT. 4,7,8 Se utilizaron

las recomendaciones de GLOESS para estudiar y darle una puntuación a cada articulación, con identificación de la hiperplasia sinovial hipoecoica semicuantitativa por escala de grises, con presencia o no de derrame sinovial y el uso de Doppler poder en la vascularización sinovial durante un breve periodo. La puntuación total resultó de la suma de todas las articulaciones evaluadas [para el recuento de 7 articulaciones (muñeca, segunda y tercera metacarpofalángica, segunda y tercera interfalángica proximal y segunda y quinta metatarsofalángica)]9 y el recuento de 12 articulaciones [codo (anterior y recesos posteriores), muñeca (receso del carpo dorsal), segunda y quinta metacarpofalángicas (lados dorsal y palmar), rodilla (recesos suprapatelares y pararrotulianos) y tobillo (receso tibiotalar anterior, vainas del tendón medial y vainas del tendón lateral)].10 Para GLOESS se clasifica de la siguiente manera: i) 0 puntos, normal: no se detectó hiperplasia sinovial y no hay señal Doppler de potencia, que representa la intensidad del espectro de flujo; ii) un punto, sinovitis mínima: hiperplasia sinovial grado I y señal Doppler de potencia ≤ 1; iii) 2 puntos, sinovitis moderada: hiperplasia sinovial grado II y señal Doppler potencia ≥ 2, o hiperplasia sinovial grado I, y señal Doppler potencia grado 2; iv) 3 puntos, sinovitis severa: hiperplasia sinovial grado III y señal Doppler de potencia grado ≤ 3, o hiperplasia sinovial de grados I o II v señal Doppler de potencia grado 3.11

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como porcentajes; para las variables continuas, los supuestos de normalidad se verificaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk, para las que no cumplieron con este supuesto, los resultados se presentan en valores de mediana y rango intercuartílico (IQR). Se compararon los índices clínicos y ecográficos de cada visita y se tuvo en cuenta el porcentaje de cambio. Para las



variables categóricas se utilizaron las pruebas estadísticas de χ^2 y la prueba de comparación de Wilcoxon, antes y después del tratamiento con agentes biológicos. Se consideró significativo un valor de p < 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 14 pacientes (de 17 posibles con artritis reumatoide activa, 3 no aceptaron participar): 7 iniciaron tratamiento con adalimumab y 7 certolizumab pegol, se distribuyeron 1:1. Debido a que se trató de un estudio piloto y a la dificultad de encontrar pacientes idóneos que además pudieran llevar un seguimiento estrecho durante el estudio, el tamaño de la muestra fue pequeño, pero permitía la comparabilidad. Todos los pacientes tuvieron negativa la prueba de QuantiFERON®. La mediana de edad fue de 42.5 (IQR = 31.0-54.0), el 92.9% eran mujeres, 12 pacientes tenían factor reumatoide positivo y 11 tenían anticuerpos positivos a péptidos citrulinados cíclicos. La mediana del tiempo de progresión de la enfermedad fue de 2.3 ± 0.9 años, los pacientes habían sido tratados previamente con una media de 2.5 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Todos los pacientes estaban tomando al menos un analgésico no esteroide y el 50% tomaba 10 mg o menos de prednisona. La proteína C reactiva junto con el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones tuvo una mediana inicial de 3.275, con rango intercuartílico (IQR = Q3-Q1) de 1.06. Un paciente mostró alta actividad de la enfermedad, 6 mostraron actividad moderada y 7 una baja actividad de la enfermedad, según el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones. 12 La proteína C reactiva junto con el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones disminuyó significativamente entre la primera y la segunda y entre la segunda y la tercera visitas (Cuadro 2), apreciándose una disminución continua durante

todo el seguimiento. El índice de actividad de la enfermedad simplificado mostró una mediana de 36.33 puntos al inicio (IQR = 44.3-26.7), el índice de actividad de la enfermedad clínica tuvo una mediana de 33.5 puntos (IOR 12.5) y el índice de discapacidad evaluado mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud, mostró una mediana inicial de 0.94 (IOR 1.26). Todos estos índices disminuyeron significativamente desde el inicio de la terapia con el inhibidor del factor de necrosis tumoral tipo alfa hasta la primera visita; sin embargo, esta mejoría no se observó posteriormente (Cuadro 2). En la semana 12, 7 pacientes cumplieron los criterios de remisión de la enfermedad, 5 mostraron baja actividad de la enfermedad y 2 persistieron con actividad moderada.

Se obtuvo un cambio en la puntuación después de utilizar la ecografía con el recuento de 12 y 7 articulaciones. Hubo una reducción significativa del 15% en la puntuación de la ecografía de 12 articulaciones entre la primera y la segunda visitas, una mediana de 8 (IQR 8.5) a 6.5 (IQR 4.75; p < 0.05, respectivamente). No se observaron cambios entre la segunda y la tercera visitas (6, IQR 6). No se registró ninguna diferencia en la puntuación del recuento de 7 articulaciones entre las visitas, mostrando una mediana inicial de 8 (IQR 4.5), 8 en la segunda (IQR 3.5) y 7 en la tercera visita (IQR 3).

En la comparación de la reducción de proteína C reactiva combinada con el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones y el recuento de 12 articulaciones GLOESS que comparó adalimumab y certolizumab pegol, se observó una disminución más rápida para los que recibieron este último (p < 0.05), así como la comparación de los valores iniciales y segunda visita para el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones junto con la proteína C reactiva y ultrasonido de 12 articulaciones (p < 0.05).

Cuadro 2. Actividad de la enfermedad medida al inicio y en la primera y segunda visitas

Índice§	Basal	Primera visita	Segunda visita
DAS28-PCR ¹	3.28 (3.76-2.68)*	2.71 (3.11-2.21) [¶]	2.51 (2.85-1.9)§
SDAI ²	36.3 (44.3-26.7)*	21.7 (27.8-16.5)	17.9 (24.8-15.0)§
CDAI ³	33.5 (43.5-26.5)*	21.5 (27.5-15.0)	16.5 (23.0-15.0)§
HAQ-Di⁴	0.94 (1.69-0.45)*	0.2 (0.625.0.112)	0.305 (0.94-0.006)§
US-12 ⁵	8 (12.25-3.75)*	7 (9.25-4.5)	6 (8-2)§
US-7 ⁶	8 (10.75-6.25)	8 (8.75-5.25)	7 (8-5)

¹ Puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones junto con proteína C reactiva (DAS28-PCR, por sus siglas en inglés).

DISCUSIÓN

La historia natural de la artritis reumatoide ha cambiado en las últimas décadas con nuevos tratamientos efectivos y estrategias estandarizadas para determinar objetivos precisos, permitiendo la prevención del daño articular u orgánico y de mayor deterioro en la calidad de vida. La estandarización para medir los diferentes aspectos de la artritis reumatoide, como la inflamación de las articulaciones, el dolor o la función física. incluida durante los protocolos de rutina para la atención del paciente o los estudios clínicos, ha aumentado el nivel de comparabilidad entre las diferentes poblaciones, lo que ha llevado a estrategias de tratamiento uniformes. El índice más utilizado es el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS-28), que refleja el estado actual de la afección inflamatoria de la artritis reumatoide; sin embargo, no está claro si los índices clínicos, en combinación con algunos biomarcadores de inflamación, podrían ofrecer certeza de remisión completa de la enfermedad.13 Por tanto, la exhaustiva evaluación del

estado de las articulaciones a través de estudios de imagen podría aportar información adicional importante para el proceso de toma de decisiones del reumatólogo. El ultrasonido es accesible, barato y su interpretación se ha estandarizado. Es posible que sea necesario implementar ampliamente el sistema de puntuación de la evaluación de articulaciones por ultrasonido GLOESS para evaluar a los pacientes con artritis reumatoide.⁷

El ensayo Multi-Center, Open Label Study to Assess Early Response to Abatacept With Background Methotrexate Using Power Doppler Ultrasonography in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate (APPRAISE) utilizó el ultrasonido Doppler poder junto con la puntuación en escala de grises para evaluar la respuesta al tratamiento con un agente biológico y mostró la confiabilidad de la puntuación GLOESS cuando se utiliza en el diseño de un ensayo clínico. Los resultados verificados de GLOESS se relacionan con los del puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones y la proteína C reactiva. Inde-

² Índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI, por sus siglas en inglés).

³ Índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI, por sus siglas en inglés).

⁴ Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-Di, por sus siglas en inglés).

⁵ Ultrasonido de 12 articulaciones (US-12).

⁶ Ultrasonido de 7 articulaciones (US-7).

[§] Rango mediano e intercuartílico (Q3-Q1)

^{*} p < 0.05 valor basal y primera visita.

[¶] p < 0.05 primera y segunda visitas.

[§] p < 0.005 valor basal y segunda visita.



pendientemente de algunos hallazgos derivados del ensavo APPRAISE, en otros estudios se han encontrado correlaciones discordantes entre el Doppler poder combinado con la puntuación de escala de grises y los resultados clínicos medidos en momentos similares en el tiempo. Además, el estudio APPRAISE mostró que el Doppler poder combinado con el ultrasonido en escala de grises eran herramientas valiosas para la evaluación de la actividad de la enfermedad, pero no se pudo demostrar para predecir la respuesta clínica.¹⁴ Por tanto, el Doppler poder más el ultrasonido en escala de grises podrían agregar información adicional de la respuesta al tratamiento. Además de esto, Kawshiri y su grupo demostraron que la ecografía articular permite mostrar con mayor detalle la respuesta clínica en pacientes con artritis reumatoide, respaldando su valor en la estrategia terapéutica para prevenir el daño estructural.15

A lo largo de este estudio piloto, nuestro objetivo fue verificar si los cambios de los índices clínicos que miden la actividad de la enfermedad en pacientes que inician un tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral para la artritis reumatoide eran similares y se correspondían con los hallazgos de la ecografía. Encontramos un cambio rápido en todos los índices, incluida la puntuación ecográfica con la estrategia GLOESS, cuantificado en la puntuación de 12 articulaciones; sin embargo, la evaluación de las 7 articulaciones no mostró cambios durante todo el seguimiento. Tal falta de cambio podría explicarse por las siguientes posibilidades: debido a una sinovitis crónica persistente; porque el tiempo asignado a este estudio fue demasiado corto (alrededor de 12 semanas); las articulaciones seleccionadas tienen baja sensibilidad al cambio; la tenosinovitis, que se observa con frecuencia como parte de la inflamación articular activa, no se incluyó en el sistema de puntuación, por lo que todo lo anterior requiere una evaluación adicional. Los

agentes biológicos mostraron una acción rápida que pronto se estabilizó con una lenta mejoría posterior.

CONCLUSIONES

Se observó que los índices clínicos son útiles para registrar cambios relevantes, así como el índice de 12 articulaciones utilizando la puntuación ecográfica GLOESS. Fue interesante observar el cambio más rápido que se produce con certolizumab pegol en lugar de con adalimumab. Nuestros resultados sugieren que los índices clínicos tienen mayor capacidad para detectar diferencias a corto plazo y la evaluación ecográfica de 12 articulaciones con el sistema de puntuación GLOESS podría ser útil en el complejo proceso de seguimiento en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

Limitaciones

Reconocemos que este estudio es una evaluación piloto que se propuso con el objetivo de evaluar, comparar y correlacionar la sinovitis en pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa utilizando dos diferentes antifactores de necrosis tumoral. Durante la realización de este estudio se produjo un terremoto (19 de septiembre de 2017), que afectó el desarrollo de las actividades de esta investigación, donde algunos pacientes no continuaron con la terapia inhibidora del factor de necrosis tumoral tipo alfa, otros no completaron las evaluaciones de seguimiento, lo que fue importante para la comparación y correlación de resultados. Además, el tiempo y el presupuesto del estudio se agotaron y ya no fue posible reclutar más pacientes para completar la muestra planificada. En apego a las buenas prácticas clínicas, el equipo de investigadores decidió reportar los resultados obtenidos en esta investigación con los casos que completaron las evaluaciones. Los casos que no tenían datos de la administración

de un tratamiento con inhibidor del factor de necrosis tumoral tipo alfa o no completaron las evaluaciones de sinovitis mediante ecografía o evaluación clínica se excluyeron del análisis de resultados (cetulizumab o adalimumab). Por tanto, declaramos que la principal limitación de este estudio es que los resultados deben considerarse exploratorios.

Registro

El ensayo se encuentra registrado en la COFEPRIS (Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios), número 113300538X0195, y los procedimientos seguidos fueron acordes con los estándares éticos del comité responsable de experimentación humana (institucional y nacional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por UCB de México SA de CV, que se mantuvo al margen del análisis estadístico y los resultados del estudio.

Conflicto de intereses

Todos los autores han contribuido a la concepción y diseño del trabajo y al análisis de los datos de una manera lo suficientemente sustancial como para asumir la responsabilidad pública del mismo; cada uno cree que el manuscrito muestra una obra representativa y válida; cada uno ha revisado la versión final del manuscrito y lo aprueba para su publicación.

Los autores de este artículo declaran que el manuscrito es original y no ha sido publicado, y que no existe ninguna afiliación con ninguna organización con un interés financiero directo o indirecto en el tema tratado en el manuscrito que pudiera afectar los resultados finales del trabajo presentado.

C. Alejandro Arce Salinas no tiene conflicto de intereses. Hugo A Arriaga Caraza no tiene conflicto de intereses. Aleni A Paz Vizcarra no tiene conflicto de intereses. Lucía Comellas Kirkup no tiene conflicto de intereses. Jose Alexandre Mendoça no tiene conflicto de intereses. Jorge A Aldrete Velasco no tiene conflicto de intereses. Benjamín Camacho Silva no tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Lic. Salvador Durán Coyote y al Lic. Francisco Ponciano Rodríguez[†] por su apoyo en el análisis estadístico de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Yu C, Jin S, Wang Y, Jiang N, Wu C, Wang Q, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2019; 38 (3): 727-38. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7.
- Olmez MO, Gunal EK, Ureyen SB, Keskin H, Ozturk AB, Yeter G, et al. Comparison of composite indices with global synovitis score on ultrasound for detecting remission. Clin Rheumatol 2018; 37 (4): 1111-14. doi: 10.1007/s10067-017-3925-x.
- Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. J Rheumatol 2015; 42 (11): 2172-76. doi: 10.3899/jrheum.141462.
- D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensusbased scoring system. RMD Open 2017; 3 (1): e000428. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000428.
- Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, et al. OMERACT definitions for ultrasonographic pathologies and elementary lesions of rheumatic disorders 15 years on. J Rheumatol 2019; 46 (10): 1388-93. doi: 10.3899/jrheum.181095.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69 (9): 1580-88. doi: 10.1136/ ard.2010.138461.



- Wakefield RJ, D'Agostino MA. lagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK, et al. The OMERACT ultrasound group: Status of current activities and research directions. J Rheumatol 2007, 34: 848-851.
- Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: A EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-part 2: Reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. RMD Open 2017; 3: e000427. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000427.
- Skacelova M, Pavel H, Zuzana H, Katerina L. Relationship between rheumatoid arthritis disease activity assessed with the US7 Score and quality of life measured with questionnaires (HAQ, EQ-5D, WPAI). Curr Rheumatol Rev 2017; 13 (3): 224-30. doi: 10.2174/1573397113666170517160726.
- Cerqueira M, Teixeira F, Sousa Neves J, Peixoto D, Afonso MC, Costa JA. Relationship between clinical evaluation and ultrasound assessment of rheumatoid arthritis patients using a 12 joint score. Int J Rheum Dis 2017; 20 (7): 852-58. doi: 10.1111/1756-185X.13005.
- D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensusbased scoring system. RMD Open 2017; 3 (1): e000428. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000428.

- Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64 (5): 640-47. doi: 10.1002/acr.21649.
- 13. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the Disease Activity Score, 28-Joint Disease Activity Score, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index. Joint Bone Spine 2012; 79 (2): 149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008.
- D'Agostino MA, Boers M, Wakefield RJ, Berner Hammer H, Vittecoq O, Filippou G, et al. Exploring a new ultrasound score as a clinical predictive tool in patients with rheumatoid arthritis starting abatacept: results from the APPRAISE study. RMD Open 2016; 2 (1): e000237. doi: 10.1136/ rmdopen-2015-000237.
- 15. Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, et al. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Mod Rheumatol 2017; 27 (2): 252-56. doi: 10.1080/14397595.2016.1221874.

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.v38i4.4429

Síndrome de Guillain-Barré durante los brotes arbovirales en México

Guillain-Barre syndrome during arboviral outbreaks in Mexico.

Luis del Carpio-Orantes

Resumen

OBJETIVO: Realizar la búsqueda de estudios efectuados en la República Mexicana con objeto de tener mayor información de los casos de síndrome de Guillain-Barré asociados con los brotes arbovirales.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de las cohortes del síndrome de Guillain-Barré reportadas en la República Mexicana de 2015 a 2018, realizando la búsqueda en los principales buscadores: Web of science, PubMed-Medline, Scopus, Google scholar, Redalyc, Science direct, Scielo e Imbiomed. Se usaron los items: Zika, brote, síndrome de Guillain-Barré, México.

RESULTADOS: Tras la revisión sistemática se encontraron únicamente cinco estudios reportados en México, dos correspondientes a 2016, dos a 2017 y otro que incluyó pacientes de 2016 a 2018. Destacó *Campylobacter* como el principal agente etiológico del síndrome en dos estudios, uno realizado en el noroeste de México (Ensenada, Baja California) y otro en el sureste (Veracruz), la incidencia global de este agente fue del 20%. La incidencia de Zika como agente causal del síndrome de Guillain Barré fue del 18%.

CONCLUSIONES: El principal agente etiológico del síndrome de Guillain-Barré en México es *Campylobacter*, pese a los casos reportados durante los brotes arbovirales, destacando la reiteración de los resultados tanto en el noroeste como en el sureste del país.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Guillain-Barré; brote; México; Campylobacter.

Abstract

OBJECTIVE: To perform a search of studies done at Mexican Republic with the purpose of having more information about cases of Guillain-Barre syndrome associated to arboviral outbreaks.

METHODOLOGY: A systematic review of the Guillain-Barré syndrome cohorts reported in the Mexican Republic from 2015 to 2018 was carried out, making the search in the main search engines: Web of science, Pubmed-Medline, Scopus, Google scholar, Redalyc, Science direct, Scielo and Imbiomed. The items used were: Zika, outbreak, Guillain-Barre syndrome, Mexico.

RESULTS: After the systematic review, only 4 studies reported in Mexico were found, 2 corresponding to 2016, 2 to 2017 and another that included patients from 2016 to 2018. *Campylobacter* stood out as the main etiological agent of the syndrome in two studies, one conducted in northwest of Mexico (Ensenada, Baja California) and another in the southeast (Veracruz); the global incidence of this agent was 20%. The incidence of Zika as the causative agent of Guillain-Barré syndrome was 18%.

CONCLUSIONS: The main etiological agent of Guillain-Barre syndrome in Mexico is *Campylobacter*, despite the cases reported during arboviral outbreaks, highlighting the reiteration of the results in both the northwest and the southeast of the country.

KEYWORDS: Guillain-Barre syndrome; Outbreaks; Mexico; Campylobacter.

Médico internista adscrito al departamento de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Críticos, Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz. México.

Recibido: 23 de junio 2020

Aceptado: 15 de diciembre 2020

Correspondencia

Luis del Carpio Orantes neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L. Síndrome de Guillain-Barré durante los brotes arbovirales en México. Med Int Méx 2022; 38 (4): 820-824.

www.medicinainterna.org.mx



ANTECEDENTES

El síndrome de Guillain-Barré se caracteriza por ser una polineuropatía desmielinizante aguda que condiciona parálisis flácida aguda, teniendo causas no infecciosas como vacunas. traumatismos, cáncer, cirugías, y causas infecciosas de las que destacan agentes bacterianos y virales que a través de mimetismo molecular condicionan los cuadros de desmielinización autoinmunitaria. La incidencia global anual es de 1-2/100,000 habitantes al año. El cuadro clínico clásico se caracteriza por una parálisis ascendente y arreflexia (criterios de Asbury & Cornblath), debiendo confirmarse con los criterios de Brighton (análisis del líquido cefalorraquídeo, estudios de neuroconducción o electrofisiológicos, así como estudios de neuroimagen). Pueden ocurrir cuadros atípicos como parálisis descendente (síndrome de Miller Fisher), variedad faringo-cervicobraquial, neuropatías axonales motoras y axonales sensorimotoras, entre otras. Respecto del tratamiento pueden prescribirse inmunoglobulinas, plasmaféresis o ambos tratamientos. El pronóstico está regido por la respuesta al tratamiento y la limitación de secuelas que puede medirse con escalas de discapacidad, como la de Hughes, MCR, EGOS-EGRIS. La mortalidad varía entre el 3 y el 10%. Las recaídas pueden ocurrir entre el 2 y el 5%.1,2

Tras la llegada del virus Zika a las Américas, el síndrome de Guillain-Barré vio incrementada su incidencia en los territorios que Zika colonizó, principalmente Sudamérica, destacando países como Brasil y Colombia que fueron los primeros en alertar sobre dicha situación, además de otros síndromes neurológicos agudos. Las tasas de incidencia se incrementaron exponencialmente: 877 y 400% en Venezuela y Surinam, respectivamente, seguidos de Colombia con una tasa de incidencia del 210% y Brasil con un 171%.³

Un estudio bibliométrico que reportó las principales cohortes en América situó la incidencia global de Zika como agente causal del síndrome de Guillain-Barré en un 42%; un metanálisis situó la prevalencia en un 1.2%.^{4,5}

Un metanálisis que incluyó diversas cohortes de estudio latinoamericanas demuestra tasas de incidencia variables que van desde 0.62 en México a 9.35/100,000 habitantes en Martinica. En este estudio se menciona que en forma global la incidencia del síndrome de Guillain-Barré se incrementó 2.6 veces durante los brotes de Zika y 1.9 veces durante los brotes de chikunguña.⁶

En México, la Dirección General de Epidemiología dependiente de la Secretaría de Salud ha reportado de 2015 a 2019, 12,930 casos confirmados de infección por virus Zika, así como 19 casos de síndrome de Guillain-Barré asociados con infección por zika reportados como sobrevivientes y con diagnóstico confirmatorio por PCR, no se reportan defunciones, lo que podría contribuir a un sesgo o subregistro aunado a que el último reporte data de 2018.^{7,8}

En Veracruz, México, se ha dado seguimiento a los casos del síndrome desde 2016 a 2018, con reporte de 39 casos, de los que únicamente 2 fueron positivos a Zika, se reportan 5 defunciones. La tasa de incidencia fue de 0.62/100,000 habitantes. Destacó a partir de 2017 la existencia de *Campylobacter* como el principal agente etiológico en ese país.⁹

Debido a lo anterior se pretende realizar la búsqueda de otros estudios efectuados en la República Mexicana con objeto de tener mayor información de los casos de síndrome de Guillain-Barré asociados con los brotes arbovirales.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de las cohortes del síndrome de Guillain-Barré reportadas en la República Mexicana, realizando la búsqueda en los principales buscadores: Web of Science, PubMed-Medline, Scopus, Google scholar, Redalyc, Science direct, Scielo e Imbiomed. Se utilizaron los ítems: Zika, brote, síndrome de Guillain-Barré, México.

Se seleccionan los estudios que además de haberse realizado en México se hubieran documentado durante los brotes arbovirales de 2015 a 2018.

Se analizó la metodología respecto de la búsqueda de agentes infecciosos, teniendo como punto principal la búsqueda de Zika como agente causal y en forma secundaria otros agentes virales y bacterianos neurotrópicos conocidos como agentes etiológicos del síndrome de Guillain-Barré.

Se verificó la incidencia de casos positivos a Zika de cada cohorte, así como la incidencia global; se analizó el principal patrón de neuroconducción reportado.

Se excluyeron los estudios no realizados en México ni en el periodo de 2015 a 2018.

RESULTADOS

Tras la revisión sistemática se encontraron únicamente cinco estudios reportados en México, dos correspondientes a 2016, dos a 2017 y otro que integra pacientes de 2016 a 2018.

Los estudios reportados en 2016 se abocaron a estudiar a los tres principales arbovirus (dengue, Zika y chikunguña); uno de 2017 fue un protocolo más amplio que incluyó, además de los arbovirus comentados, a enterovirus, *Campylobacter* y saxitoxina; otro estudio reportado en 2017 que incluyó pacientes de Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas y San Luis Potosí, estudió los tres principales arbovirus.

El estudio de seguimiento a tres años de los casos de Guillain-Barré durante los brotes de Zika en Veracruz, México, incluyó en su protocolo a los tres principales arbovirus, además de herpes, enterovirus, *Campylobacter* y los agentes TORCH.

La incidencia de Zika como agente causal del síndrome de Guillain-Barré fue del 18%.

Destacó la presencia de *Campylobacter* como el principal agente etiológico del síndrome en dos estudios, uno realizado en el noreste de México (Ensenada, Baja California) y otro en el sureste (Veracruz), la incidencia global de este agente fue del 20%.

Otros agentes encontrados fueron dengue y herpes, seguidos de enterovirus, chikunguña y hepatitis B.

El patrón de neuroconducción reportado con más frecuencia fue el de polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, aunque en algunas regiones como las del noreste se reportó neuropatía axonal motora aguda como la de mayor incidencia. **Cuadro 1**

CONCLUSIONES

El principal agente causal del síndrome de Guillain-Barré en México es *Campylobacter*, pese a los casos reportados durante los brotes arbovirales, destacando la reiteración de los resultados tanto en el noreste como en el sureste del país.

Otros agentes también de importancia identificados fueron dengue, Zika y herpes, por lo que no puede ignorarse que los agentes arbovirales y otros virus también tienen participación en la génesis de estos casos durante sus brotes epidémicos; sin embargo, en menor magnitud comparados con *Campylobacter*.



Cuadro 1. Cohortes de síndrome de Guillain-Barré reportadas en México durante los brotes arbovirales

Año	Núm.	Panel serológico usado	Casos positivos a Zika	Porcentaje de casos positivos a Zika	Otros agentes identificados	Electromiografía/ neuroconducción	Autor
2016-2018, Veracruz, México	39	Zika, dengue, chikunguña, TORCH, <i>Campylobacte</i> r (heces), herpes-enterovirus (LCR)	2	2%	Campylobacter: 13 casos Dengue: 5 casos Herpes: 2 casos Chikunguña: un caso Enterovirus: un caso Hepatitis B: un caso	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	Del Carpio, et al.º
2016, Guerrero, México	10	10 Zika, dengue, chikunguña	-	10%	ı	No reportado	Ramírez-Rayón, et al.¹º
2016, nacional, México	28	28 – Zika, dengue, chikunguña	2	18%	1	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda / neuropatía axonal sensorimotora aguda	Soto-Hernández, et al. 11
2017, Ensenada, Baja California, México	=	Zika, saxitoxina, Campylobacter y enterovirus	3	27%	Campilobacter: 5 casos Enterovirus: un caso	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	Romero-Salas, et al. ¹²
2017, Nuevo León, México	50	Zika, dengue, chikunguña	1	28%	Dengue: un caso Chikunguña: un caso	Neuropatía motora axonal aguda	Góngora-Rivera, et al ¹³
Total de casos	138		25	18%	Campylobacter: 18 casos (20%)	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	

Una de las principales desventajas es que cada reporte tuvo una metodología distinta, por lo que las poblaciones no son uniformes; sin embargo, el punto principal estaba enfocado en la búsqueda de Zika en la que todos confluyen y en forma secundaria otros agentes virales y bacterianos con potencial neurotrópico. A este respecto y como ejemplo de que los agentes pueden ser múltiples en un mismo brote, tenemos el brote reciente de síndrome de Guillain-Barré de Perú en 2019, reportándose poco más de 260 casos, en los que los principales agentes identificados fueron enterovirus, E. coli, Campylobacter jejuni, Leptospira, rinovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio y chikunguña, por lo que el escrutinio de los agentes infecciosos debe ser amplio, principalmente durante los brotes epidémicos de síndrome de Guillain-Barré.14

Por último, se invita a todos los grupos de estudio a reportar sus evidencias para generar mayor conocimiento que ayude a construir estrategias de diagnóstico y tratamiento oportunos en esta población, ya que los brotes arbovirales siguen siendo una realidad en el país.

REFERENCIAS

- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol 2019; 15: 671-683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.
- Del Carpio-Orantes, L, Sánchez-Díaz, JS. Guillain Barré Syndrome, before and after Zika. J Neurosci Rural Pract 2019; 10 (3): 567-568. doi: 10.1055/s-0039-1697564.
- Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, De Oliveira WK, et al. Zika virus and the Guillain-Barre syndrome—Case series from seven countries. N Engl J Med 2016; 375 (16): 1598-601.
- Del Carpio-Orantes L. Síndrome de Guillain-Barré asociado a zika, experiencia americana. Estudio bibliométrico. Neurología 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.001.
- Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA de, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected

- cases: a systematic review and meta-analysis. Brazilian J Infect Dis 2018; 22 (2): 137-41. https://doi.org/10.1016/j. bjid.2018.02.005.
- Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y. Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases 2019; 13 (8): e0007622. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007622.
- Casos confirmados de enfermedad por virus del Zika, Semana epidemiológica 50 del 2019. Fuente: SINAVE/DGE/ SS: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad por virus del Zika. https://www.gob.mx/cms/uploads/ attachment/file/518441/Cuadro_Casos_ZIKA_y_Emb_ sem_50_2019.pdf.
- Casos confirmados de Síndrome de Guillain-Barré asociado a Zika en México. Fuente: SINAVE/DGE/SS: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad por virus del Zika. Actualizado al 6 de febrero de 2018. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/390724/ZIKA SxGB 060218.pdf.
- Del Carpio-Orantes L, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, et al. Guillain Barré syndrome in arbovirus outbreak in Veracruz, Mexico: The follow-up to 3 years of the pandemic. Open Forum Infectious Diseases 2019; 6 (Supplement 2): S615. https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1544.
- Ramírez-Rayón EM, Ávalos-Ríos JM, García-Jiménez FJ, Blancas-Cervantes JM, et al. Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika. Med Int Méx 2018; 34 (5): 667-677. DOI: https://doi.org/10.24245/ mim v34i5.1778.
- Soto-Hernández J, Ponce de León-Rosales S, Vargas-Cañas E, Cárdenas G, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection: a prospective case series from Mexico. Front Neurol 2018; 10: 435. doi:10.3389/ fneur.2019.00435.
- Romero-Salas MT, Teresa F, Arzate F, Garcia A, et al. Guillain-Barré outbreak study in Ensenada, Baja California, Mexico. J Vaccines Vaccin 2018; 9: 66. DOI: 10.4172/2157-7560-C1-063
- Góngora-Rivera F, Grijalva I, Infante-Valenzuela A, Camara-Lemarroy C, et al. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome in Northeastern Mexico: A case-control study. PLoS One 2020; 15 (3): e0230132. doi:10.1371/journal. pone.0230132
- 14. Rodríguez-Morales AJ, Failoc-Rojas VE, Díaz-Vélez C. Gastrointestinal, respiratory and/or arboviral infections? What is the cause of the Guillain-Barré syndrome epidemics in Perú? Current status 2019. Travel Med Infect Dis 2019; 30: 114-116. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.015.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5846

Separación de hemocomponentes en pacientes críticamente enfermos por COVID-19

Separation of blood components in patients critically ill with COVID-19.

Oscar A Peñuela-Briceño,1 Lina A Gómez2

Resumen

OBJETIVO: Mostrar que las terapias relacionadas con el intercambio plasmático podrían considerarse una estrategia para atenuar las citocinas circulantes y otros mediadores inflamatorios en algunos pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

METODOLOGÍA: Búsqueda de publicaciones en las bases de datos Scielo, PubMed, Science direct y Ovid; la búsqueda se hizo usando los siguientes descriptores: infección por coronavirus, plasmaféresis, intercambio de plasma, tormenta de citocinas, inflamación, tratamiento, COVID-19.

RESULTADOS: Obtuvimos 112 resultados entre artículos originales, revisiones bibliográficas, reportes de casos y series de casos. De estos artículos seleccionamos 24 para la realización de esta revisión de la bibliografía. Se encontró que en una minoría de pacientes con COVID-19 la enfermedad puede sobrevenir con características potencialmente mortales, como síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico, enfermedad tromboembólica, insuficiencia orgánica multisistémica y síndrome de liberación de citocinas asociado.

CONCLUSIONES: La supresión del síndrome de liberación de citocinas puede ser un paso terapéutico clave en el manejo de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos y la terapia de intercambio de plasma podría usarse como una estrategia complementaria en su tratamiento. Sin embargo, hacen falta estudios clínicos con distribución al azar y bien diseñados para sacar conclusiones definitivas.

PALABRAS CLAVE: Tormenta de citocinas; recambio plasmático; pacientes en estado crítico; COVID-19.

Abstract

OBJECTIVE: To show that therapies related to plasma exchange could be considered a strategy to attenuate circulating cytokines and other inflammatory mediators in some critically ill patients with COVID-19.

METHODOLOGY: A search for publications in the databases Scielo, PubMed, Science direct and Ovid; the search was done using descriptors such as: coronavirus infection, plasmapheresis, plasma exchange, cytokine storm, inflammation, treatment, COVID-19.

RESULTS: We obtained 112 results, including original articles, reviews, case reports, and case series. Of these articles, we selected 24 to carry out the present review of the literature. In a minority of patients, COVID-19 can present with life-threatening features, such as acute respiratory distress syndrome, septic shock, thromboembolic disease, multi-system organ failure, and associated cytokine release syndrome.

CONCLUSIONS: The suppression of cytokine release syndrome may be a key therapeutic step in the management of critically ill COVID-19 patients and plasma exchange therapy could be used as a complementary strategy to attenuate circulating cytokines and other inflammatory mediators. However, well-designed, randomized clinical trials are needed to draw definitive conclusions.

KEYWORDS: Cytokine storm; Plasma exchange; Critically ill; COVID-19.

¹ MSL Field Manager in Bayer Pharmaceuticals, Chía, Colombia.

² Centro de investigación Biomédica (Cibus), Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 17 de junio 2021

Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia

Lina A Gómez linagore@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Peñuela-Briceño OA, Gómez LA. Separación de hemocomponentes en pacientes críticamente enfermos por COVID-19. México. Med Int Méx 2022; 38 (4): 825-830.

www.medicinainterna.org.mx 825

ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 es la cepa de coronavirus más reciente, altamente contagiosa e infecciosa. Se ha extendido rápidamente por todo el mundo y la OMS proclamó la pandemia como un desastre internacional para la salud pública. Las tasas de mortalidad llegan al 5-15% en pacientes críticamente enfermos que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y apoyo mecánico ventilatorio, lo que sugiere la necesidad urgente de probar intervenciones terapéuticas además del tratamiento de apoyo.²

La COVID-19 puede dañar el sistema respiratorio de los pacientes, induciendo síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar. La respuesta profunda a la infección fulminante por COVID-19 se caracteriza por la desregulación inmunitaria excesiva (tormenta de citocinas), inflamación, estado de hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y concentraciones elevadas de antígeno del factor de von Willebrand en plasma.³ La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda que los pacientes con COVID-19 con aumento de 3 a 4 veces de dímero D reciban profilaxis con heparina de bajo peso molecular.4 Asimismo, se ha observado que un predictor de muerte en pacientes con COVID-19 es el aumento de ferritina sérica.5

Las células endoteliales y los megacariocitos sintetizan el factor de von Willebrand, una glicoproteína que promueve la adhesión plaquetaria al endotelio, la agregación plaquetaria y transporta el factor VIII de la coagulación en el plasma.

Muchos macrófagos se encuentran en los capilares pulmonares. Es probable que los macrófagos activados y las concentraciones elevadas de multímeros del factor de von Willebrand contribuyan a taponamientos dentro de la luz de los capilares pulmonares e impidan la oxigenación en pacientes con COVID-19. La existencia de plaquetas en las arterias pulmonares y microtrombos de fibrina podrían participar también en la congestión pulmonar en pacientes con COVID-19.6

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la causa más importante de mortalidad por CO-VID-19 y los mediadores inflamatorios pueden contribuir a este síndrome.⁷ La tormenta de citocinas se define como la producción repentina de citocinas, como IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, MCP 1, MIP-1a y TNF-alfa, para regular el proceso inflamatorio en COVID-19.⁸ Esto ha generado un gran interés en las estrategias anti-citocinas destinadas a controlar las respuestas inmunitarias exageradas, la neumonía y la enfermedad similar al síndrome de activación de macrófagos.⁹

Intercambio de plasma terapéutico

En 1914 Abel y su grupo hablaron de la eliminación de plasma con retorno de corpúsculos, refiriéndose a la plasmaféresis. Este procedimiento consiste en separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, devolviéndole las células al paciente. Desde el decenio de 1970 hasta el de 1990, la plasmaféresis se utilizó para tratar diferentes enfermedades, definiendo durante estas dos décadas el número específico pero limitado de afecciones en las que confiere un beneficio definitivo. 11

El intercambio de plasma terapéutico (TPE, por sus siglas en inglés) es un procedimiento que permite la eliminación de macromoléculas plasmáticas nocivas. En este procedimiento, mediante el uso de una membrana de filtración, o mediante centrifugación, se extrae todo el plasma y se separa de otros componentes sanguíneos, posteriormente las células se reinfunden con una solución de reemplazo (plasma fresco congelado, albúmina, coloides o cristaloides). El efecto terapéutico es inducido por la disminución o eliminación de sustancias patológicas



del plasma después de realizar el procedimiento. Estos restos deletéreos pueden ser anticuerpos, inmunocomplejos, proteínas monoclonales, toxinas, mediadores de citocinas y otros no conocidos.¹²

Hay muchas enfermedades en las que el recambio plasmático terapéutico puede desempeñar un papel en la estrategia de tratamiento en pacientes críticamente enfermos. Durante más de 30 años, la Sociedad Estadounidense de Aféresis (ASFA, por sus siglas en inglés), con un enfoque basado en la evidencia, ha escrito y publicado pautas de práctica sobre el uso de la aféresis terapéutica en el Journal of Clinical Apheresis (JCA) para los médicos que atienden a pacientes en estado crítico que dependen de la plasmaféresis como estrategia terapéutica. Durante los últimos 12 años, se han publicado guías actualizadas cada tres años para proporcionar un reflejo de la práctica actual de aféresis basada en la evidencia.13

METODOLOGÍA

Para este artículo realizamos una búsqueda en los motores de búsqueda Scielo, PubMed, Science direct y Ovid. La búsqueda se hizo usando los siguientes descriptores: infección por coronavirus, plasmaféresis, intercambio de plasma, tormenta de citocinas, inflamación, tratamiento, COVID-19.

RESULTADOS

Obtuvimos un total de 112 resultados, entre ellos artículos originales, revisiones bibliográficas, reportes de casos, series de casos y una carta al editor. De estos artículos seleccionamos 24 para la realización de esta revisión de la bibliografía.

Separación de hemocomponentes y COVID-19

El intercambio de plasma terapéutico en pacientes con COVID-19 grave se ha asociado con

mejores resultados. En un estudio, publicado por Adeli v su grupo, realizado en Irán, se incluyeron siete pacientes con edades entre 24 y 70 años, que tenían diagnóstico de COVID-19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Los pacientes recibieron el tratamiento establecido por el hospital, que incluía sulfato de hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir y ribavirina. Los pacientes no mostraron mejoría con este tratamiento y recibieron dexametasona tres veces al día. La respuesta a la terapia con corticosteroides fue baja y tenían hipoxia significativa, para reducir la tormenta de citocinas, los pacientes fueron tratados con plasmaféresis. El tratamiento se realizó entre 8 y 22 días después del inicio de los síntomas y después de dos semanas de seguimiento el estado respiratorio de los pacientes mejoró de manera importante. De los siete pacientes, seis mejoraron, un paciente murió, probablemente debido al inicio tardío de la plasmaféresis y a su estado crítico.14

Yu y su grupo publicaron un estudio con pacientes que tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19 confirmado por tomografía computada (TC) de tórax y qRT-PCR. El estudio incluyó a tres hombres (de 44, 55 y 64 años) que, a pesar del tratamiento antiviral, manifestaron dificultad respiratoria y tenían recuentos de linfocitos bajos. En el tratamiento, intercambiaron para cada paciente alrededor de 3000 mL de plasma normal fresco congelado. La PaO,/FiO, aumentó en los tres pacientes dentro de las 24 horas posteriores al recambio plasmático terapéutico (en promedio 146 a 293, p = 0.0103). Antes del cambio plasmático terapéutico los pacientes mostraron concentraciones altas de proteína C reactiva (123.1, 84.8, 196,3). Posterior al tratamiento la PCR disminuyó más del 70% (con valores de 5.2, 19.4 y 24.4 en orden en cada paciente); los neutrófilos disminuyeron significativamente y las concentraciones de IL-6 alcanzaron el valor normal. Cinco días después del tratamiento, ninguno de los pacientes requirió oxígeno suplementario. Aproximadamente 10 días después del intercambio de plasma terapéutico, los tres pacientes habían cumplido con los criterios de alta, incluidas las pruebas de ácidos nucleicos negativas, tener una temperatura normal más de tres días, alivio de los síntomas respiratorios y disminución de las lesiones exudativas agudas en las imágenes de TC de tórax. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación varió entre 18 y 25 días.¹⁵

Hashemian y colaboradores publicaron un estudio en el que incluyeron 15 pacientes adultos críticamente enfermos con COVID-19 confirmado, cuya condición clínica no mejoró. Los pacientes recibieron plasmaféresis (6 horas por día, tres veces) usaron catéteres venosos femorales. Todos los pacientes tuvieron mejoría clínica una semana después de la plasmaféresis. Las concentraciones de linfocitos aumentaron, citocinas inflamatorias como TNF-α e IL-6, así como proteínas de reacción de fase aguda, como las concentraciones de ferritina y proteína C reactiva, PaO₂/FiO₂, enzimas hepáticas y bilirrubina se redujeron significativamente. Seis de los 15 pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) no sobrevivieron. Los autores afirmaron que la plasmaféresis podría mejorar las concentraciones de citocinas sistémicas y las respuestas inmunitarias en pacientes con COVID-19 grave que no se sometieron a ventilación mecánica invasiva.16

Otro estudio efectuado en el Royal Hospital en Muscat, Omán, incluyó 31 pacientes mayores de 18 años (límites: 27-76 años), con COVID-19 confirmada por laboratorio, ingresados en la unidad de cuidados intensivos con insuficiencia respiratoria confirmada o inminente. Los datos obtenidos con este estudio se compararon con las historias clínicas de 21 pacientes ingresados en la UCI con COVID-19 confirmada pero que no recibieron terapia plasmática. El intercambio de plasma terapéutico se realizó utilizando el

sistema de aféresis Spectra Optia[®] y se administró después de 7 y hasta 14 días del comienzo de la enfermedad. Se utilizó plasma fresco congelado como solución de reemplazo. Tanto el grupo de intercambio de plasma terapéutico como el de control tenían características basales y comorbilidades similares. Se observó mejoría de los parámetros ventilatorios y de laboratorio con el intercambio de plasma terapéutico. El grupo de intercambio de plasma terapéutico se asoció con tasas de extubación más altas que la cohorte sin intercambio de plasma terapéutico (73 versus 20%; p = 0.018). Además, los pacientes que recibieron intercambio de plasma terapéutico tuvieron menor mortalidad después de 14 días de recambio plasmático en comparación con los pacientes que no los recibieron. La mortalidad por todas las causas fue solo marginalmente menor en el grupo de intercambio de plasma terapéutico en comparación con el grupo sin intercambio de plasma terapéutico (9.1 vs 45%; p = 0.055; poder = 66%).¹⁷

En una carta del editor, Honore y colaboradores consideran que el uso de intercambio de plasma terapéutico no conlleva beneficios relevantes, dicen que son incapaces de identificar cuáles pacientes se encuentran en un estado proinflamatorio que podría matarlos o un estado antiinflamatorio que podría ayudarlos a sobrevivir. La inflamación durante COVID-19 no justifica la eliminación no selectiva de los componentes de la inflamación, considerando que algunos elementos de la inflamación pueden salvar a los pacientes. Los autores afirman que el intercambio de plasma terapéutico también podría estar atenuando la respuesta adaptativa del huésped a la infección mediante el agotamiento de las inmunoglobulinas y algunos componentes del complemento.18

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Muchos pacientes clasificados en el tipo grave de COVID-19 pueden requerir terapia de cuidados



intensivos o incluso el uso de ventilación mecánica. La tormenta de citocinas se ha asociado con requerimiento de ingreso en la UCI. El uso de intercambio de plasma terapéutico podría matar células, virus y mediadores inflamatorios. Además, la suplementación con inmunoglobulina posterior al procedimiento tendrá un efecto antivírico e inmunomodulador. ^{19,20}

La endoteliopatía pulmonar se ha asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo que provoca inflamación y microtrombosis. La liberación de citocinas se produce mediante la activación de la vía inflamatoria, mientras que la activación plaquetaria y la exocitosis de los multímeros del factor von Willebrand (multímeros ULVWF) se producen a través de la vía microtrombótica. Los complejos plaquetas-ULVWF luego se depositan en las células endoteliales lesionadas dando como resultado una enfermedad microtrombótica vascular asociada con endoteliopatía, que conduce a trombocitopenia de consumo y síndrome de disfunción multiorgánica.^{21,22}

El intercambio de plasma terapéutico podría eliminar potencialmente las proteínas procoagulantes activadas mientras se reemplazan los anticoagulantes naturales utilizando plasma de un donante.²³ En general, el intercambio de plasma terapéutico, que se ha realizado durante más de un siglo, ha demostrado ser seguro y eficaz en varios trastornos y es un procedimiento seguro para los pacientes de la UCI.²⁴

Algunos procedimientos de intercambio de plasma terapéutico pueden completarse con albúmina al 5% como líquido de reemplazo; sin embargo, los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos tienen alta incidencia de coagulopatía y los procedimientos de intercambio de plasma terapéutico con el uso de albúmina pueden resultar en la depleción de factores procoagulantes y mayor riesgo de hemorragia.

CONCLUSIONES

Los métodos de separación de hemocomponentes pueden funcionar como estrategias rápidas y eficaces para eliminar los factores inflamatorios anormalmente elevados, para mejorar la función de la coagulación y para corregir el trastorno inmunológico, podrían servir como terapias de rescate en pacientes con COVID-19 con enfermedad aguda, síndrome de dificultad respiratoria y tormenta de citocinas.²⁰

El intercambio de plasma terapéutico podría ser un nuevo enfoque en el tratamiento de la COVID-19 fulminante. De acuerdo con la mayor parte de los artículos revisados, el intercambio de plasma terapéutico debe hacerse en pacientes críticamente enfermos con síndrome de disfunción multiorgánica y síndrome de dificultad respiratoria aguda dentro de los 7 a 14 días posteriores al inicio de la enfermedad. El intercambio de plasma terapéutico no se ha estudiado adecuadamente, a pesar de décadas de evidencia que sugieren un beneficio potencial. Sin embargo, la COVID-19 nos está llevando a investigar terapias que puedan explicar los caminos que conducen a la mortalidad y morbilidad de este tipo de enfermedades.

La terapia basada en recambio plasmático en pacientes con COVID 19 no cuenta actualmente con un número suficiente de ensayos clínicos controlados que puedan demostrar su efectividad.

Por último, el intercambio de plasma terapéutico es un simple tratamiento de depuración extracorpórea que puede ser realizado por el personal de cuidados intensivos en cualquier momento dentro de un amplio espectro de indicaciones clínicas, incluidos los pacientes con COVID-19 fulminante.

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

No hubo participación de apoyo económico por parte de ninguna entidad.

REFERENCIAS

- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020; 2019: 16-24.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Articles clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 6736 (20): 1-10. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res 2020; 190 (April): 62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18 (5): 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. J Infect 2020; 81 (4): 647-679. doi: 10.1016/j. jinf.2020.06.053.
- Zachariah U, Nair SC, Goel A, Balasubramanian K, et al. Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. Thromb Res 2020; 192: 2. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.001.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017; 39 (5): 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395 (10229): 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020; 19 (6): 102537. doi:10.1016/j. autrev.2020.102537.
- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmaphaeresis). J Pharmacol Exp Ther 1914; 5 (6): 625-641.
- Daga-Ruiz D, Fonseca-San Miguel F, González-de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas-Pérez A, Jannone Forés R. Plasmaféresis y otras técnicas de depuración extracorpórea en pacientes críticos. Med Intensiva 2017; 41 (3): 174-187. doi:10.1016/j.medin.2016.10.005.
- 12. Gómez-Ortiz ME, Pinto-Peñaranda LF, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Velásquez-Franco CJ. Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. Rev Colomb Reumatol

- 2014; 21 (3): 139-145. doi:10.1016/s0121-8123(14)70162-8.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher 2019; 34: 171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
- 14. Adeli SH, Asghari A, Tabarraii R, Shajari R, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: A case series. Polish Arch Intern Med 2020: 130 (5): 455-458. doi:10.20452/pamw.15340.
- Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. Br J Haematol 2020; 2019: 0-2. doi:10.1111/bjh.16890.
- Hashemian SM, Shafigh N, Afzal G, Jamaati H, et al. Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Pulmonology 2020. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.017.
- Khamis F, Al-Zakwani I, Al-Hashmi S, Al-Dowaiki S, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe CO-VID-19 infection. Int J Infect Dis 2020; 99: 214-218. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.064.
- Honore PM, Mugisha A, Kugener L, Redant S, et al. Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for COVID-19: We are not sure. Crit Care 2020; 24: 4-5. doi:10.1186/ s13054-020-02943-1.
- Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. Int J Infect Dis 2014; 18 (1): 84-86. doi:10.1016/j.ijid.2013.08.011.
- Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A-An associated respiratory failure and hemodynamic shock. Pediatr Crit Care Med 2011; 12 (2): 2009-2011. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e2a569.
- 21. Hill NS, Kari R, Ioana P. Pulmonary vasculopathy in acute respiratory distress syndrome: Something new, something old. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182 (9): 1093-1094. doi:10.1164/rccm.201007-1116ED.
- Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt B, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit Care 2020; 24 (1): 1-9. doi:10.1186/s13054-020-2799-5.
- Szczeklik W, Wawrzycka K, Włudarczyk A, Sega A, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. Anaesthesiol Intensive Ther 2013; 45 (1): 7-13. doi:10.5603/AIT.2013.0002.
- Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. J Intensive Care Med 2020; 35 (9): 827-835. doi:10.1177/0885066620940259.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4371

Cataratas en reumatología

Cataracts in rheumatology.

Leslie Lascurain, 1 Jorge Alberto Barragán-Garfias, 2 Matilde Ruiz-Cruz3

Resumen

Las cataratas son la principal causa de ceguera reversible en países en vías de desarrollo, sus causas son variadas, algunas de ellas son secundarias a medicamentos (como los esteroides) o a enfermedades oftalmológicas, como uveítis, algunas asociadas con enfermedades reumáticas. Aún no se conoce el mecanismo por el que los esteroides favorecen su aparición y, a pesar de ello, es importante tener en cuenta este efecto adverso en pacientes que reciben estos medicamentos. La relación entre cataratas y uveítis parece ser una complicación común y el tratamiento quirúrgico en estos casos es más complejo. El objetivo de esta revisión es destacar la relación e importancia del manejo multidisciplinario entre oftalmólogos y reumatólogos para propiciar un mejor pronóstico visual en los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cataratas; reumatología; esteroides; uveítis.

Abstract

Cataracts are the leading cause of reversible blindness in developing countries, their causes are varied, some are secondary to medications (such as the steroids), or eye diseases like uveitis, which might be associated in some cases with rheumatic conditions. The precise mechanism by which steroids promote cataracts development is not yet known, although it is relevant to be aware of this adverse effect in patients receiving these treatments. The relationship between cataracts and uveitis is important, as it is a common complication in this setting. Surgical management in these cases is more complex compared to those in which concomitant uveitis is not present. The aim of this review is to highlight the relationship and importance of a multidisciplinary approach between ophthalmologists and rheumatologists for providing an adequate management, and achievement of a good visual prognosis.

KEYWORDS: Cataracts; Rheumatology; Steroids; Uveitis.

- ¹ Médico interno de pregrado, Universidad Anáhuac México Norte.
- ² Médico adscrito al Hospital Español, Ciudad de México.
- ³ Médico adscrito a la Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares. Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, Ciudad de México, México.

Recibido: 5 de junio 2020 Aceptado: 19 de agosto 2020

Correspondencia

Matilde Ruiz Cruz mruizcgala@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Lascurain L, Barragán-Garfias JA, Ruiz-Cruz M. Cataratas en reumatología. Med Int Méx 2022; 38 (4): 831-839.

www.medicinainterna.org.mx

ANTECEDENTES

Las cataratas (opacidad de cristalino) son la principal causa de ceguera reversible en países en vías de desarrollo, incluido México.¹ Estudios recientes han encontrado que el número de personas afectadas por ceguera secundaria a cataratas cambió de 12.3 millones en 1990 a 20 millones en 2010.² La causa de las cataratas puede englobarse en cuatro grupos: relacionadas con la edad, cataratas secundarias, congénitas y por traumatismo.³⁴

En el grupo de cataratas secundarias asociadas con fármacos, los esteroides son los que se relacionan con más frecuencia con esta enfermedad. Estos medicamentos suelen prescribirse frecuentemente en enfermedades reumáticas. Por otro lado, algunos padecimientos reumáticos pueden desarrollar durante su evolución procesos inflamatorios de los ojos, específicamente en la úvea (uveítis), llevando, por sí mismo, al desarrollo de cataratas. En esta revisión, se discutirá la fisiopatología y manejo de las cataratas secundarias a esteroides, asociadas con enfermedades reumáticas con uveítis.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las cataratas ocasionan disminución de la agudeza visual debido a que el cristalino tiene como función la refracción de la luz, enfocándola sobre la retina; ante la opacidad de la lente, este proceso se dificulta. Cualquier defecto en alguna de las funciones de esta lente intraocular afecta la agudeza visual.⁴

El cristalino es una estructura avascular e inervada, cubierto en sus necesidades metabólicas por el humor acuoso. ⁴ Se compone de una cápsula que lo cubre en su totalidad y de un epitelio cúbico simple. A medida que las células del epitelio se desarrollan, se van convirtiendo en las fibras del cristalino, las cuales migran de la periferia al centro del cristalino. Al irse desarrollando, estas células pierden sus organelos e incrementan sus proteínas. Estos cambios permiten que la lente permanezca transparente. Las fibras más desarrolladas se compactan en el centro de la lente, es decir, en su núcleo, mientras que las fibras recién desarrolladas se agrupan en la corteza del cristalino.^{4,5} Sin los organelos, estas células centrales son más susceptibles a los efectos oxidativos característicos del envejecimiento; los cambios oxidativos en estas células son los que conducen a la opacidad de la lente, pero este fenómeno no es el único que favorece la aparición de las cataratas, como más adelante se explicará. Las cataratas provocan que la luz se disperse al pasar por el cristalino, lo que provoca que la cantidad de luz que llega a la retina sea menor.4

Las cataratas pueden clasificarse de acuerdo con la zona del cristalino que está afectada.⁴ **Figura 1**

Nuclear: es el tipo más común. El núcleo del cristalino se afecta al aparecer esclerosis y cambio de coloración (tipo amarillenta) de forma gradual; este fenómeno es normal en el envejecimiento, hay varios factores que pueden acelerar su formación, como el tabaquismo, consumo

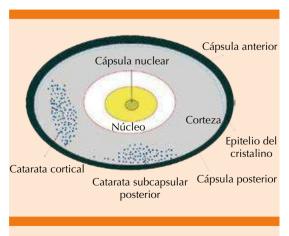


Figura 1. Estructura del cristalino.



de alcohol o de carbohidratos con alto índice glucémico, entre otros.⁵

- Cortical: es más común en pacientes afectados por diabetes mellitus. Empieza en la periferia para después afectar progresivamente el centro del cristalino.
- Subcapsular posterior (SCP): se afecta la cápsula posterior y progresa rápidamente.
 Es muy frecuente en pacientes que reciben esteroides.

Con respecto a las cataratas secundarias, algunas enfermedades sistémicas y oculares pueden predisponer a las mismas, como la diabetes mellitus, la distrofia miotónica, la dermatitis atópica, la neurofibromatosis, el hipoparatiroidismo o el síndrome de Down, entre otras.⁴

Existen diferentes tipos de uveítis que pueden asociarse con la aparición de cataratas.³ Esto se debe al proceso inflamatorio *per se* o a la administración de esteroides prescritos como parte del tratamiento. A su vez, varias enfermedades sistémicas cursan con inflamación ocular (uveítis, escleritis), siendo tratadas en conjunto por los especialistas en reumatología, como: enfermedad de Behçet, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, entre otras.^{6,7}

Otros fármacos además de los esteroides que pueden inducir cataratas son: amiodarona, fenotiazinas, busulfano y agentes mióticos.⁵

SÍNTOMAS

Las cataratas se manifiestan de forma progresiva e indolora; debido a su naturaleza insidiosa, el cambio en la agudeza visual no se detecta en etapas tempranas, con excepción de las ocasionadas por esteroides (cataratas con OSC) las cuales pueden evolucionar rápidamente. En el caso de cataratas nucleares, la agudeza visual se deteriora en la visión a distancia, pero rara vez se afecta la visión cercana. En cambio, las cataratas corticales afectan más la visión cuando hay poca luz, causando dilatación pupilar de manera natural haciendo con esto que se involucre la periferia opaca del cristalino, los pacientes refieren malestar con deslumbramiento, especialmente cuando se conduce un automóvil en la noche. Las cataratas con opacidad SCP causan deterioro en la agudeza visual cuando hay luz brillante o cuando la pupila se contrae (miosis). A pesar de estas características, cualquier deterioro en la agudeza visual puede suceder en cualquier tipo de catarata,4 y haber alteración en la sensibilidad al contraste, visión al color, aumento de miopía o visión doble monocular.

OFTALMOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

Hay una conexión entre estas especialidades por dos razones mencionadas: las cataratas secundarias a esteroides y las enfermedades oftalmológicas (uveítis) asociadas con padecimientos reumatológicos. A continuación, se desarrollará cada uno de estos fenómenos.

Cataratas y esteroides

En reumatología se prescriben distintos tratamientos médicos con diferentes opciones terapéuticas, como esteroides, agentes biológicos (rituximab, adalimumab, infliximab, etc.) e inmunomoduladores (metotrexato, azatioprina, mofetilo de micofenolato y ciclofosfamida, entre otros). Los esteroides tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores efectivos; sin embargo, sus efectos adversos (como las cataratas secundarias) obligan a un manejo cauteloso.8 La administración de esteroides es la cuarta causa de cataratas secundarias y abarca del 4 al 7% de todos los casos de cirugía de las mismas.9 Los esteroides en oftalmología (sistémicos, tópicos, perioculares o intravítreos) y específicamente en uveítis idiopáticas o asociadas con enfermedades

reumáticas, se prescriben para el control agudo de la inflamación, escalando el tratamiento a la administración posterior de algún agente inmunomodulador o biológico con la finalidad de evitar los efectos adversos de los esteroides en el largo plazo. 10,11,12

El mecanismo de acción de los esteroides se basa en efectos genómicos y no genómicos. Los efectos genómicos consisten en que los esteroides atraviesan la membrana celular, se unen a su receptor citoplasmático; el complejo esteroidereceptor se trasloca después en el núcleo para interactuar con factores de transcripción de genes, ya sea para activarlos o desactivarlos. Los efectos no genómicos se inician en minutos y suceden cuando se administran estos fármacos a dosis altas, como pulsos de metilprednisolona (dosis habitual 500-1000 mg al día durante 3 días), alterando la función de las membranas plasmáticas y mitocondriales.⁸

El efecto antiinflamatorio e inmunomodulador deseado para tratar padecimientos de reumatología se logra por distintos mecanismos:⁸

- Reducción de activación, proliferación, diferenciación y vida media de macrófagos, monocitos y células T.
- Inhibición de la adhesión de neutrófilos a células endoteliales.
- Inhibición de la producción y acción de citocinas proinflamatorias, prostaglandinas y leucotrienos.
- Reducción de la expresión de moléculas de adhesión e inhibición de enzimas quimiotácticas, que alteran la migración de leucocitos al sitio de inflamación.

Los efectos secundarios de los esteroides son varios y la mayor parte se hacen más evidentes cuando la dosis indicada es mayor y su administración es más prolongada. Además, puede aparecer osteoporosis, infecciones virales, bacterianas, micóticas, por parásitos, obesidad, hiperglucemia, miopatía, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, alteraciones cutáneas como atrofia cutánea, estrías, acné, efectos en la cognición y del estado de ánimo, entre otros. También, a nivel ocular, la administración crónica puede favorecer la aparición de glaucoma. ^{8,13}

La relación entre la administración de esteroides y la aparición de cataratas se registró por primera vez por Black y colaboradores en 1960, en un estudio de 44 pacientes con artritis reumatoide; se observó que el 39% de los pacientes que estaban en tratamiento con esteroides sistémicos manifestaron opacidad SCP. 13,14 Las cataratas pueden aparecer no solo por la administración de esteroides sistémicos, sino también si se administran por vía oftálmica, inhalada y tópica.9,15 La aparición de la opacidad SCP es más frecuente cuando se prescriben prednisona, metilprednisolona o dexametasona;16 ya que en estos casos, hay migración de las fibras del cristalino más aberrantes desde el ecuador hacia la cápsula posterior, limitadas a un área central en la cápsula.

El mecanismo preciso por el cual sobreviene la formación de cataratas por esteroides aún no está claro. Se han planteado dos hipótesis: que ante la exposición a esteroides las células epiteliales del cristalino sufren cambios en sus factores de transcripción, ya sea activándose o desactivándose, relacionado con las modificaciones del receptor de glucocorticoide alfa.16 Se ha reportado un gen que es afectado a partir de la administración de estos fármacos: gen de la enzima glutatión reductasa. El glutatión se oxida como sustrato clave en los sistemas antioxidantes intracelulares, como el sistema glutatión peroxidasa/reductasa. Cuando el glutatión disminuye, este sistema oxida otras proteínas, lo que conduce a la formación de cataratas. Hay varias causas que propician que el



glutatión disminuya, entre las cuales se encuentra una alteración en la actividad de la enzima glutatión reductasa. ¹⁷ La otra hipótesis establece que, una vez que los esteroides se difunden en el cristalino, éstos se unen a sus fibras y reaccionan con el grupo amino del aminoácido lisina de las proteínas llamadas cristalinas provocando la exposición de los grupos sulfhidrilo de las proteínas, habiendo así más susceptibilidad a la oxidación. En cualquier caso, a la larga sucede la formación de enlaces disulfuro que generan complejos moleculares que causan la aparición de cataratas. ¹⁸

Otros estudios que han reportado la aparición de cataratas por administración de esteroides son: el de Ruiz-Arruza y su grupo, en el que incluyeron a 230 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que tomaron prednisona durante 5 años, observando que solo 6 pacientes manifestaron cataratas con una dosis de 8-30 mg al día.19 El de Zonana-Nacach y colaboradores, en el que demostraron que en pacientes con LES, las dosis acumuladas de prednisona se asociaron significativamente con mayor riesgo de cataratas, con una dosis diaria de 10 mg durante 10 años.²⁰ Se ha encontrado que este efecto adverso es más común con mayores dosis de esteroides, pero es posible que con dosis de 5 mg o menos de prednisona al día aparezcan cataratas; de esta manera, no hay una dosis segura en la que los médicos que indican estos fármacos puedan descartar que no se genere esta complicación en el largo plazo. 13 Por esto, en todo paciente en el que se planea la administración prolongada de estos fármacos debe hacerse una evaluación oftalmológica antes y durante su tratamiento, tomando en cuenta antecedentes heredofamiliares de cataratas, la indicación de la prescripción de esteroides, la existencia de comorbilidades y el registro previo de la administración de esteroides.13

Catarata y uveítis asociadas con padecimientos reumáticos

La uveítis es la inflamación de la úvea que puede afectar al iris, el cuerpo ciliar, vítreo, la coroides y la retina periférica. Tiene una prevalencia de 38-284/100,000.⁷ La uveítis no tratada puede conducir a ceguera y es responsable del 10 al 20% de los casos de ceguera en Estados Unidos.⁶

La uveítis se clasifica con base en la estructura afectada: uveítis anterior, cuyo sitio primario de inflamación es la cámara anterior; intermedia, cuando afecta el vítreo y la retina periférica; posterior, cuando la inflamación se encuentra en la retina o la coroides, y panuveítis, en caso de que todas las estructuras estén afectadas.^{7,21}

Figura 2

Las cataratas son una complicación común de la uveítis crónica o recurrente (ocurren en el 64% de los pacientes con uveítis) y es una secuela de una inflamación intraocular crónica.^{22,23} Además, las cataratas son la causa del 40% de la pérdida de visión en pacientes afectados de uveítis, por lo que es una indicación de cirugía. Las cataratas por uveítis abarcan el 1.2% de todos los casos de cirugía de cataratas.²² Las cataratas posuveítis son resultado no solo de un proceso inflamatorio, sino también de la administración crónica de esteroides prescritos en su tratamiento.

El proceso inflamatorio que conduce a la uveítis ocurre por alteración en el equilibrio de la respuesta pro y antiinflamatoria asociada con citocinas (IL-17, IL-10, IL-1β e IL-6). Se cree que hay factores ambientales que desencadenan un desequilibrio en el sistema inmunitario ocular, por lo que células T autorreactivas pueden migrar al globo ocular y ocasionar daño a tejidos oculares. Esto conduce al reclutamiento de neutrófilos y leucocitos, lo que perpetúa el

Medicina Interna de México 2022; 38 (4)

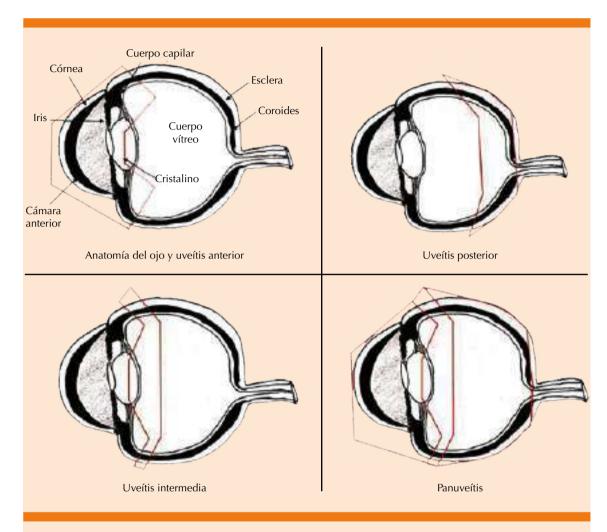


Figura 2. Anatomía del ojo y patrones anatómicos de uveítis. Tomada de la referencia 34.

proceso inflamatorio.⁶ Las enfermedades inflamatorias en las que la uveítis es una posible manifestación son: colitis ulcerativa crónica ulcerativa inespecífica, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, espondiloartritis, entre otras.⁷ En la artritis reumatoide la uveítis se manifiesta principalmente como escleritis en diversas formas, ameritando la prescripción de esteroides de manera aguda y crónica, así como de inmunomoduladores.^{7,11,24}

Hay algunas causas de uveítis que se correlacionan con subtipos de cataratas específicos. Por ejemplo, la uveítis crónica anterior se asocia con las cataratas nucleares; en el caso de uveítis asociadas con HLA-B27 pueden aparecer opacidades SCP. Los casos de uveítis idiopática y secundaria a enfermedades reumáticas pueden manifestar cataratas córtico-nucleares.²³ Es importante identificar la causa y el tipo de uveítis, ya que eso influirá en el curso de la enfermedad, respuesta al tratamiento y complicaciones.²⁵



TRATAMIENTO

En la actualidad no hay ningún tratamiento médico para revertir la formación de cataratas. El único tratamiento definitivo es la cirugía, cuya indicación primaria es el deseo de mejorar la función visual y que las cataratas no interfieran con las actividades diarias. Asimismo, otra indicación de cirugía es facilitar el manejo y visualización de la enfermedad en el fondo de ojo, como la retinopatía diabética.⁴ Si no se realiza la cirugía de catarata, hay efectos en la calidad de vida y en la función de los pacientes.⁴

Para lograr una cirugía exitosa en pacientes con uveítis, catarata y enfermedad reumática, es necesario que la inflamación esté quiescente al menos tres meses antes de la cirugía y que las enfermedades asociadas estén controladas en el periodo pre y posoperatorio; esto ha demostrado reducir el riesgo de edema macular y daño ocular por la inflamación.²² Para lograr esto, es importante que los pacientes con enfermedad reumática, uveítis y catarata tengan un esquema de tratamiento bien establecido, ya sea con esteroides tópicos o sistémicos, en conjunto con los medicamentos inmunomoduladores o biológicos que se requieran.

Los pacientes sin actividad inflamatoria pueden continuar con su régimen de tratamiento habitual, aunque algunos autores han sugerido aumentar la dosis de los agentes inmunomoduladores o biológicos una semana antes de la cirugía; esto se debe a que estas opciones terapéuticas controlan la inflamación transquirúrgica y son ahorradores de esteroides, los cuales generalmente se prescriben en el periodo posoperatorio para el control agudo de la inflamación.²⁶⁻²⁹ Por otro lado, los pacientes que consuman esteroides orales de forma crónica deben someterse a una dosis de estrés el día de la cirugía y en el posoperatorio inmediato.²² El manejo inadecuado de la inflamación previo, durante o posterior a la cirugía de cataratas en pacientes con uveítis puede ocasionar algunas complicaciones, como: sinequias posteriores, opacificación de la bolsa capsular, formación de membranas pupilares, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de retina, hipotonía, depósitos de pigmento sobre la lente, edema macular e inflamación persistente.²² Existen reportes que mencionan que hay menor incidencia de inflamación y complicaciones por el método de facoemulsificación con implante de lente intraocular en bolsa capsular en pacientes con uveítis, en comparación con técnicas extracapsulares de extracción de cataratas.²²

Es importante tener en mente que estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones, así que deben ser informados de ese riesgo y establecer expectativas razonables posteriores a la cirugía de catarata.³⁰ El resultado posquirúrgico en cataratas causadas por uveítis depende del tipo y severidad de la uveítis: se alcanzan mejores resultados si se trata de uveítis anterior, teniendo un pronóstico más reservado si se trata de uveítis posterior o panuveítis.²² El manejo de cirugía de catarata en pacientes con escleritis asociada con artritis reumatoide también debe ser con mayor cautela y realizada (de preferencia) por un cirujano oftalmólogo experto.^{31,32,33}

CONCLUSIONES

Con todo lo mencionado, es fundamental resaltar la importancia del manejo multidisciplinario. En relación con la educación de los pacientes, deben ser informados de su diagnóstico, la gravedad de la uveítis y la importancia del cumplimiento del tratamiento y del seguimiento en consulta, tanto de reumatología como de oftalmología. En pacientes con enfermedad inflamatoria solamente ocular que requieren tratamiento con inmunomodulador, siempre debe existir el apoyo entre ambas especialidades para

el adecuado manejo y vigilancia de los posibles efectos adversos de estos fármacos, así como por la prescripción de esteroides de manera crónica si estuvieran indicados.³⁴

La cirugía de catarata en pacientes con uveítis asociadas con enfermedades reumáticas debe realizarla un oftalmólogo experto en enfermedades inflamatorias oculares o uveítis para el manejo adecuado de la inflamación pre y posquirúrgica, apoyándose de manera simultánea en un reumatólogo, específicamente para el manejo de medicamentos esteroideos e inmunomoduladores o agentes biológicos.

Se recomienda que los médicos generales refieran a los pacientes con estas enfermedades a los especialistas mencionados para un adecuado abordaje y tratamiento, y así evitar complicaciones asociadas con la administración de esteroides o por los medicamentos inmunomoduladores.

REFERENCIAS

- Gómez PA, Lansingh VC, Penniecook- Sawyers JA, Celis B, Martínez F, Batlle JF, et al. La catarata sigue siendo la principal causa de ceguera en economías emergentes, incluyendo México. Rev Mex Oftalmol 2014; 88 (4): 208-209. DOI:10.1016/j.mexoft.2014.10.001.
- Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. Curr Opin Ophthalmol 2017; 28 (1): 98-103. doi: 10.1097/ ICU.0000000000000340.
- Graue E, Graue E. Oftalmología en la práctica de la medicina general [Internet]. 5ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2019.
- Thompson J, Lakhani N. Cataracts. Prim Care 2015; 42 (3): 409-423. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.012.
- Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. Lancet 2017; 390 (10094): 600-612. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.
- Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. Autoimmun Rev 2014; 13 (4-5): 591-594. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.006.
- Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: what do rheumatologists need to know? Joint Bone Spine 2015; 82 (5): 308-314. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.002.
- Carreño MA. Terapia médica actual en reumatología. Rev Méd Clín Las Condes 2012; 23 (4): 413-422. DOI: 10.1016/ S0716-8640(12)70332-2.

- Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. Indian J Ophthalmol 2014; 62 (2): 103-110. doi: 10.4103/0301-4738.121141.
- Baheti U, Siddique SS, Foster CS. Cataract surgery in patients with history of uveitis. Saudi J Ophthalmol 2012; 26 (1): 55-60. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.10.003.
- 11. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol 2000; 130 (4): 492-513. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00659-0.
- Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. Ophthalmology 2018; 125 (2): 193-202. doi: 10.1016/j. ophtha.2017.08.007.
- Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Weth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoidinduced side effects: a comprehensive review: ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2017; 76 (2): 201-207. https://doi.org/10.1016/j. jaad.2016.02.1241.
- 14. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. JAMA 1960; 174: 166-171. doi: 10.1001/jama.1960.63030020005014.
- Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders.
 Drug Saf 2008; 31 (2): 127-141. doi: 10.2165/00002018-200831020-00003.
- James ER. The etiology of steroid cataract. J Ocul Pharmacol Ther 2007; 23 (5): 403-420. doi: 10.1089/jop.2006.0067.
- Marefat H, Abolhassani H, Ghareje Daghi M, Azizi G, Aghamohammadi A. Early onset steroid induced posterior subcapsular cataract in a patient with common variable immunodeficiency: case reports and review of literature. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016; 48 (5):197-201.
- Bielory B, Bielory L. Over-the-counter migration of steroid use: impact on the eye. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14 (5): 471-476. doi: 10.1097/ ACI.00000000000000099.
- Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2014; 53 (8): 1470-1476. doi: 10.1093/rheumatology/keu148.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum 2000; 43 (8): 1801-1808. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140 (3): 509-516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.



- Chan NS, Ti SE, Chee SP. Decision-making and management of uveitic cataract. Indian J Ophthalmol 2017; 65 (12): 1329-1339. doi: 10.4103/ijo.lJO_740_17.
- Conway MD, Stern E, Enfield DB, Peyman GA. Management of cataract in uveitis patients. Curr Opin Ophthalmol 2018; 29 (1): 69-74. doi: 10.1097/ICU.0000000000000438.
- Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X.
 Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014; 10 (2): 108-116. doi: 10.1038/nrrheum.2013.185.
- Jancevski M, Foster CS. Cataracts and uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2010; 21 (1): 10-14. doi: 10.1097/ ICU.0b013e328332f575.
- 26. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) initiative. Ophthalmology 2018; 125 (5): 757-773. doi: 10.1016/j. ophtha.2017.11.017.
- Guindolet D, Dureau P, Terrada C, Edelson C, Barjol A, Caputo G, et al. Cataract surgery with primary lens implantation in children with chronic uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2018; 26 (2): 298-304. doi: 10.1080/09273948.2016.1213855.
- Chen JL, Bhat P, Lobo-Chan AM. Perioperative management of uveitis cataracts. Adv Ophthalmol Optom 2019; 4: 325-339. doi: 10.1016/j.yaoo.2019.04.014.

- Meier FM, Tuft SJ, Pavésio CE. Cataract surgery in uveitis.
 Ophthalmol Clin North Am 2002; 15 (3): 365-373. doi: 10.1016/s0896-1549(02)00033-0.
- Llop SM, Papaliodis GN. Cataract surgery complications in uveitis patients: a review article. Semin Ophthalmol 2018; 33 (1): 64-69. doi: 10.1080/08820538.2017.1353815.
- García de Oteyza G, Gómez A, de la Paz M. Corneal melting after cataract surgery in a patient with autoimmune disease. Arch Soc Esp Oftalmol 2017; 92 (11): 535-538. doi: 10.1016/j.oftal.2017.06.010.
- Ryu SJ, Kang MH, Seong M, Cho H, Shin YU. Anterior scleritis following intravitreal injections in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. Medicine (Baltimore) 2017; 96 (47): e8925. doi: 10.1097/MD.0000000000008925.
- Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. Smolin and Thoft's the cornea: scientific foundations and clinical practice. 4ª ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 564.
- 34. Concha del Río LE, Garza MA, González E, Recillas C, Voorduin S, Ruiz-Cruz M, et al. Guías mexicanas para el manejo de uveítis no infecciosa en adultos. [Internet]. México: Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares (CMEIO), AC; 2019. [consultado 2020 abril 28]. Disponible en: https://www.smo.org.mx/archivos/documentos/Guias%20Manejo%20Uveitis%20No%20Infecciosa%20 en%20Adultos%20CMEIO%202019.pdf.

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.v38i4.4394

Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora

Antisynthetase syndrome. Diagnosis, clinical manifestations and treatment. The evidence so far.

Gonzalo Alemán-Fernández del Campo, Pablo Alagón-Fernández del Campo²

Resumen

En 1992 se propuso por primera vez el concepto de síndrome antisintetasa, una enfermedad autoinmunitaria incluida entre las miopatías inflamatorias. Se caracteriza por enfermedad pulmonar intersticial, artritis no erosiva, miositis, síndrome de Raynaud, fiebre de origen desconocido y manos de mecánico. Hay 10 anticuerpos antisintetasa conocidos, el anti-Jo-1 es el más común. Desde 1975 se establecieron criterios para clasificar las miopatías inflamatorias, pero en 2010 Connors y su grupo publicaron los criterios para el diagnóstico del síndrome antisintetasa. En la actualidad deben cumplirse criterios específicos de anticuerpos, hallazgos clínicos y enfermedad muscular para el diagnóstico del síndrome antisintetasa, considerada una enfermedad diferente a la dermatomiositis y la polimiositis. Se ha informado que los hallazgos clínicos diferirán entre pacientes según el tipo de anticuerpo presente o positivo. No existe un consenso internacional ni ensayos con distribución al azar para el tratamiento de pacientes con síndrome antisintetasa, pero existen reportes de casos con resultados positivos en pacientes tratados con diferentes fármacos inmunomoduladores.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antisintetasa; miopatías inflamatorias; dermatomiositis; fármacos inmunomoduladores.

Abstract

In 1992, the concept of antisynthetase syndrome was proposed for the first time, an autoimmune disease included on the inflammatory myopathies. It is characterized by interstitial lung disease, non-erosive arthritis, myositis, Raynaud syndrome, fever of unknown origin and mechanic's hands. There are 10 known antisynthetase antibodies, anti-Jo-1 is the most prevalent. Since 1975, criteria to classify the inflammatory myopathies were established, but in 2010 the criteria for the diagnosis of antisynthetase syndrome were published by Connors et al. At present, specific antibodies, clinical findings and muscle disease criteria need to be met for the diagnosis of antisynthetase syndrome, considered a different disease than dermatomyositis and polymyositis. It has been reported that clinical findings will differ among patients according to the type of antibody present or positive. There are no international consensus nor randomized trials for the management of patients with antisynthetase syndrome, but there are case reports of positive outcomes in patients treated with different immunomodulatory drugs.

KEYWORDS: Antisynthetase syndrome; Inflammatory myopathies; Dermatomyositis; Immunomodulatory drugs.

Recibido: 10 de junio 2020 Aceptado: 4 de octubre 2020

Correspondencia

Gonzalo Alemán Fernández del Campo gafcreumatologia@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Alemán-Fernández del Campo G, Alagón-Fernández del Campo P. Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora. Med Int Méx 2022: 38 (4): 840-846.

www.medicinainterna.org.mx

¹ Hospital Santa Coleta, Ciudad de México, México.

² Universidad Anáhuac México Campus Norte, Estado de México, México.



ANTECEDENTES

La primera caracterización del síndrome antisintetasa la hizo Marguerite y su grupo al describir un grupo de pacientes con miositis, enfermedad pulmonar inflamatoria, artritis, fenómeno de Raynaud, cambios cutáneos de esclerodermia, queratoconjuntivitis sicca, elevación de enzimas hepáticas y calcificaciones de tejidos blandos, asociados con la existencia de autoanticuerpos contra enzimas sintetasas aminoacil-tARN, que catalizan la unión de aminoácidos al ARN de transferencia afín.1 Se conocen 10 anticuerpos anti-sintetasa: anti-histidina (anti-Jo-1), antitreonina (anti-PL-7), anti-alanina (anti-PL-12), anti-glicina (anti-EJ), anti-isoleucina (anti-OJ), anti-aspargina (anti-KS), anti-fenilananina (anti-Zo), anti-tirosina (anti-YRS), anti-glutamina (anti-JS), anti-lisina (anti-SC), de los que el más común es anti-Jo-1.2 Los anticuerpos antisintetasa se describieron originalmente en el contexto de miopatías inflamatorias (dermatomiositis-polimiositis), pero en 1992 se propuso el término síndrome anti-sintetasa, englobando miositis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fiebre, fenómeno de Raynaud, artritis y manos de mecánico.3

En 1975 Peter y Bohan establecieron criterios para el diagnóstico de dermatomiositis y polimiositis con base en resultados de biopsia muscular, electromiografía, análisis serológico y hallazgos a la exploración física. Durante décadas estos criterios sirvieron para clasificar a las miopatías inflamatorias, pero en 2010 se establecieron criterios para el diagnóstico de síndrome anti-sintetasa. Recientemente se propusieron nuevos sistemas de clasificación en las miopatías inflamatorias, enfocándose en la existencia de anticuerpos específicos, manifestaciones clínicas y afección muscular, donde se considera al síndrome antisintetasa un padecimiento específico diferente de la dermatomiositis y la polimiositis.^{4,5,6} En esta revisión abordamos la clasificación, diagnóstico, asociaciones clínicas con anticuerpos específicos, pronóstico y tratamiento del síndrome antisintetasa.

DIAGNÓSTICO

Connors y colaboradores

Requieren la existencia de un anticuerpo antisintetasa (por ejemplo, anti-Jo-1, anti-EJ), además de una o más de las siguientes características clínicas: fenómeno de Raynaud, artritis, enfermedad pulmonar intersticial, fiebre (no atribuible a alguna otra causa) y manos de mecánico (engrosamiento y agrietamiento de la piel de las manos, particularmente en la punta de los dedos).⁷

Solomon y colaboradores

Propusieron criterios de clasificación que dan la misma importancia a la existencia de enfermedad pulmonar intersticial y miositis. Requieren la existencia de algún anticuerpo antisintetasa más dos criterios mayores, o un criterio mayor más dos menores.⁸

Criterios mayores:

- Enfermedad pulmonar intersticial (no explicada por exposición ambiental, ocupacional o drogas y no asociada con ninguna enfermedad subyacente).
- Polimiositis o dermatomiositis de acuerdo con los criterios de Bohan y Peter.^{9,10}

• Criterios menores:

- 3. Artritis.
- 4. Fenómeno de Raynaud.
- 5. Manos de mecánico.

Estos criterios (Connors y Solomon) fueron evaluados recientemente por Greco y su grupo en pacientes con sospecha de síndrome antisintetasa o con miositis asociada con anticuerpos antisintetasa. Sugieren utilizar los criterios de Connors como tamizaje y consideran los criterios de Solomon como el patrón de referencia para el diagnóstico. También encontraron asociación con la existencia de enfermedad pulmonar intersticial o manos de mecánico y el cumplimiento de los criterios de Solomon.¹¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANTICUERPOS

Anticuerpos anti-Jo-1

En la cohorte más grande hasta el momento de pacientes con síndrome antisintetasa y anticuerpos anti-Jo-1 positivos (n = 225) se encontró que la manifestación más común al inicio del padecimiento fue la artritis (64.5%), del tipo poliarticular simétrica, la miositis ya sea clásica o hipomiopática (elevación de enzimas musculares, sin debilidad muscular clínica) fue la segunda manifestación más prevalente (55.5%) y en tercer lugar la enfermedad pulmonar intersticial que afectó a aproximadamente la mitad de los pacientes, menos de un tercio de los pacientes manifestó fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud al inicio. La edad media de aparición fue de 53 años. La manifestación completa del síndrome (artritis, miositis y enfermedad pulmonar intersticial) al inicio fue del 19.5%. La mitad de los pacientes solo tuvo una manifestación al inicio, la más común fue la artritis (49%), seguida por enfermedad pulmonar intersticial y miositis (25.5% cada una), el resto de la manifestación (31.5% del total de formas incompletas) tuvieron: artritis y miositis (39.5% de este subgrupo), artritis y enfermedad pulmonar intersticial (25% de este subgrupo), enfermedad pulmonar intersticial y miositis (35.5% de este subgrupo), también la positividad de anti-Ro fue más frecuente en las formas completas que en las incompletas (p = 0.026). La existencia de factor reumatoide-IgM (IgM-FR) y anticuerpos contra péptidos citrulinados (APCC) se asoció con erosiones. La existencia de una sola manifestación fue el principal factor de riesgo de progresión del patrón clínico. 12 Debido a la alta prevalencia de poliartritis simétrica aislada al inicio del padecimiento, el mismo grupo sugiere que todos los pacientes con poliartritis sean evaluados para la existencia de anticuerpos anti-Jo-1, aunque el diagnóstico de artritis reumatoide sea más probable.13 También se ha sugerido seguir con atención a los pacientes con poliartritis y fenómeno de Reynaud en espera de progresión al síndrome completo.14 Otra cohorte grande española demostró que los anticuerpos más comúnmente asociados con Jo-1 son los anti-Ro, tanto anti-Ro/SSA como anti-Ro52, y su positividad se asoció con artritis y fenómeno de Raynaud, y la poliartritis fue el signo aislado más común.15 En cuanto a la afección pulmonar, Marie y su grupo analizaron retrospectivamente a 91 pacientes anti-Jo-1 positivos, el 72.5% tuvo enfermedad pulmonar intersticial, el principal patrón tomográfico fue la neumonía intersticial no específica, seguida por neumonía intersticial usual y neumonía criptogénica organizada; se realizó biopsia pulmonar a 22 pacientes, la mitad de éstos tuvo neumonía intersticial no específica, seis tuvieron neumonía criptogénica organizada y cinco neumonía intersticial usual. Casi el 60% de los pacientes mostró alivio de los síntomas pulmonares después de iniciado el tratamiento.16 El patrón tomográfico de neumonía intersticial no específica es el predominante en pacientes anti-Jo-1 positivos. 17,18

Anticuerpos anti-PL7/PL12

En un análisis retrospectivo de 18 pacientes con síndrome antisintetasa positivos para anti-PL7, dos tercios de los pacientes tuvieron artritis y miositis, un poco más de la mitad manifestó



enfermedad pulmonar intersticial, la mitad de los pacientes tuvieron derrame pericárdico sin otra causa subyacente;19 esta asociación con derrame pericárdico la corroboró el estudio de Shi v su grupo; además, demostró asociación entre la coexistencia de anti-Ro52 y anti-PL7 con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva.²⁰ Se ha sugerido que la existencia de anti-PL7 pueda ser un marcador de resistencia al tratamiento con esteroides y la necesidad de administración concomitante de inmunosupresores.²¹ También se ha encontrado una prevalencia alta de síntomas constitucionales en pacientes anti-PL7 positivos.²² En otro estudio retrospectivo de 31 pacientes positivos a anti-PL12, las manifestaciones más frecuentes fueron: enfermedad pulmonar intersticial (90%), artralgia-artritis (58%), fenómeno de Reynaud (65%), miositis (52%); casi la mitad de los pacientes tuvo fiebre y solo 5 pacientes (16%) manifestaron manos de mecánico. En cuanto a las características radiológicas, a 15 pacientes se les hizo tomografía de alta resolución, el engrosamiento septal fue el hallazgo más común (73%), seguido por bronquiectasias de tracción (59%), panal de abeja (41%) y opacidades en vidrio despulido (36%). Se realizó biopsia pulmonar en seis pacientes, que evidenció neumonía intersticial usual en cuatro pacientes y neumonía intersticial no específica en dos.23 Otra cohorte sugiere una menor prevalencia de miositis, pero con mayor severidad en pacientes anti-PL12 positivos.²⁴ Los mismos autores compararon las características clínicas de pacientes con síndrome antisintetasa positivos a anti-Jo-1 y los positivos a anti-PL7/ PL12, encontraron que la afección muscular y articular fue menor en estos últimos, pero mayor afección gastrointestinal y peor pronóstico en enfermedad pulmonar intersticial.²⁵

Anticuerpos anti-EJ, anti-KS, anti-OJ

Hamaguchi y su grupo analizaron 166 pacientes positivos para anticuerpos antisintetasa, en-

contrando anticuerpos anti-EJ en 38 pacientes (23%), anti-KS en 13 (8%) y anti-OJ en 8 (5%); encontraron una estrecha asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y la existencia de anticuerpos anti-KS y anti-OJ, la mayoría parte de estos pacientes tuvo EPI como primera y única manifestación, además de poca asociación con miositis en estos dos grupos. Al término del seguimiento, el 55% de los pacientes positivos a anti-EJ tenían afección muscular y el 97% enfermedad pulmonar intersticial.²⁶ En contraste con este estudio está el de Noguchi y colaboradores, quienes encontraron asociación entre anti-OJ y afección muscular severa.²⁷ Los pacientes anti-El positivos parecen tener un patrón de afección pulmonar intersticial en zonas medias y bajas y bronquiectasias de retracción con densidades reticulares subpleurales.^{28,29} En pacientes anti-KS positivos el patrón tomográfico encontrado es de neumonía intersticial usual.30 En cuanto a la detección de anti-OJ la técnica más efectiva es la inmunoprecipitación, la utilización de otros métodos puede llevar a errores y a menor detección del anticuerpo, lo que podría explicar su baja prevalencia.31

Capilaroscopia en síndrome antisintetasa

En el único estudio multicéntrico de los hallazgos capilaroscópicos en síndrome antisintetasa se analizaron imágenes de 190 pacientes, se observaron capilares gigantes (diámetro de la ramificación mayor o igual a 50 micrómetros) y zonas avasculares (distancia intercapilar mayor a 500 micrómetros) solo en el grupo de SA en comparación con los controles; los capilares ramificados fueron más comunes en el grupo de SA (49.5 vs 6.7%, p < 0.005) y no hubo diferencia significativa en cuanto a microhemorragias. El 35.3% de los pacientes en el grupo de SA tuvieron un patrón tipo esclerodermia (SSc-like), el 73.8% de estos pacientes tenían capilares gigantes y ramificados. La existencia de por lo menos una anormalidad en la videocapilaroscopia se asoció con la existencia de anticuerpos anti-Jo-1 y enfermedad pulmonar intersticial.³² En otro estudio pequeño (n = 12) no se encontró relación con la existencia de capilares gigantes, ni desorganización vascular en SA.³³

Anticuerpos anticitoplásmicos

Un estudio retrospectivo de la universidad de Pittsburg, Estados Unidos, sugiere la utilización de anticuerpos anticitoplásmicos como tamizaje en pacientes con sospecha de síndrome antisintetasa cuando los anticuerpos antinucleares son negativos, o en combinación; esto aumenta la sensibilidad hasta un 90%, pero la especificidad baja hasta el 0.4%. La positividad de anticuerpos anticitoplásmicos fue más acentuada en pacientes con anticuerpos distintos a anti-Jo-1 (PL-12, PL-7, etc.).³⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento de las miopatías inflamatorias y del síndrome antisintetasa no tiene consenso internacional y no se han llevado al cabo estudios con distribución al azar: series de caso han demostrado la efectividad de la administración de corticosteroides (0.5-1 mg/kg al día de prednisona o equivalente) y fármacos inmunosupresores.35,36 En el caso del síndrome antisintetasa un metanálisis reciente reportó efectividad en la enfermedad pulmonar intersticial asociada con miopatías inflamatorias de más del 80% con la administración únicamente de corticosteroides.37 En una cohorte longitudinal grande se demostró la efectividad de metotrexato y de azatioprina en el manejo de la miopatía asociada con síndrome antisintetasa, la mayoría de los pacientes eran positivos a anti-JO-1. No hubo diferencia significativa en los eventos adversos, ambos tienen capacidad ahorradora de esteroide similar. Los principales efectos adversos fueron elevación de enzimas hepáticas (17% AZA vs 12% MTX), alteraciones gastrointestinales (10%

AZA vs 7% MTX), leucopenia (4% AZA vs 2% MTX), pancitopenia (2% AZA vs 1% MTX); se reportó un caso de pneumonitis asociada con metotrexato, que remitió al suspender el medicamento.³⁸ También se ha comparado azatioprina con micofenolato de mofetil que, al parecer, tienen efectividad comparable en EPI asociada con miositis, aunque la azatioprina parecer ser mejor ahorrador de esteroide a largo plazo.39 Otra cohorte de miositis analizó de manera dirigida a 15 pacientes positivos para anticuerpos antisintetasa (13 positivos a anti-Jo-1 y 2 a anti-PL-12) y EPI tratados con inhibidores de calcineurina (ciclosporina 2-5 mg/kg y tacrolimus 0.075 mg/ kg), 11 de estos pacientes eran resistentes a corticosteroides y por lo menos un inmunosupresor. Se encontró que 6 pacientes mostraron mejoría en las pruebas de función pulmonar (aumento mayor o igual al 10% en la capacidad vital forzada), 7 se estabilizaron y 2 se deterioraron. Un paciente tuvo efectos adversos gastrointestinales con tacrolimus y se cambió a ciclosporina sin más eventos adversos. 40 Otra cohorte española analizó 18 pacientes con SA y EPI resistente a corticosteroides, todos los pacientes mostraron alivio de los síntomas respiratorios al año de tratamiento, con mejoría significativa en la capacidad vital forzada, la mayoría pudo reducir la dosis de corticosteroide, los efectos adversos más comunes fueron hipertensión arterial y elevación de creatinina.41 Series de casos sugieren la efectividad de anticuerpos monoclonales como rituximab en el tratamiento de la EPI resistente asociada con SA, pero se requieren estudios con distribución al azar para corroborarlo. 42-45

CONCLUSIONES

El síndrome antisintetasa es una afección poco frecuente con alta morbilidad, pero con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, por lo que debemos estar familiarizados con sus diversas manifestaciones clínicas, anticuerpos asociados y criterios diagnósticos. Las opciones terapéuticas



siguen siendo los corticosteroides y los fármacos inmunomoduladores, pero mientras se conozca con mayor profundidad la fisiopatología, se podrán establecer tratamientos dirigidos.

REFERENCIAS

- Marguerite C, Bunn C, Beynon H, Bernstein R, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzimes. Q J Med 1990; 77: 1019-1038. doi: 10.1093/qjmed/77.1.1019.
- Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. Clin Pulm Med 2016; 23: 218-226. doi: 10.1097/CPM.00000000000171.
- Targoff IN. Autoantibodies in polymyositis. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18 (2): 455-82.
- Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. JAMA Neurol 2018; 75 (12): 1528-1537. doi: 10.1001/ jamaneurol.2018.2598.
- Shigeaki S, Akinori U, Norihiro S, Ichizo N. Integrated diagnosis Project for inflammatory myopathies: an association between autoantibodies and muscle pathology. Autoimmun Rev 2017; 16 (7): 693-700. doi: 10.1016/j. autrev.2017.05.003.
- Allenbach Y, Benveniste O, Goebel H-H, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. Neuropathol Appl Neurobiol 2017; 43 (1): 62-81. doi: 10.1111/ nan.12380.
- Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff S. Interstitial lung disease associated with the idopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? Chest 2010; 138: 1464-1474. doi: 10.1378/chest.10-0180.
- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol 2011; 37: 100-109. doi: 10.1590/s1806-37132011000100015.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292: 344-347. doi: 10.1056/ NEJM197502132920706.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407. doi: 10.1056/NEJM197502202920807.
- Greco M, García de Yébenes MJ, Alarcón I, et al. AB0656
 Antisynthetase syndrome: clinical value of Solomo's and Connor's diagnosis criteria. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1789.
- Cavagna L, Nuño L, Sciré CA, Govoni M, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: Medicine (Baltimore) 2015; 94 (32): e1144. doi: 10.1097/MD.0000000000001144.

- Cavagna L, Nuño L, Sciré CA, Govoni M. Serum Jo-1 autoantibody and isolated arthritis in the antisynthetase syndrome: review of the literature and report of the experience of AENEAS collaborative group. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 52 (1): 71-80. doi: 10.1007/s12016-016-8528-9.
- Lefèvre G, Meyer A, Launay D, Machelart I, et al. Seronegative polyarthritis revealing antisynthetase syndrome: a multicenter study of 40 patients. Rheumatology 2015; 54: 927-932. doi: 10.1093/rheumatology/keu404.
- Tallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburo A, García-Hernández FJ, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of spanish patients from the GEAS-IIM group. Semin Arthritis Rheum 2016; 46 (2): 225-231. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
- Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65 (5): 800-8. doi: 10.1002/acr.21895.
- Debray MP, Borie R, Revel MP, Naccache JM, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. Eur J Radiol 2015; 84 (3): 516-523. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.026.
- Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, White D, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. Respir Med 2016; 118: 39-45. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.009.
- Labirua-Iturburo A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Dankó K, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a european multicenter study (EUMYONET) and review of literature. Medicine 2012; 91: 206-211. doi: 10.1097/MD.0b013e318260977c.
- Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase antibodies. J Rheumatol 2017; 44 (7): 1051-1057. doi: 10.3899/ jrheum.161480.
- Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. Eur J Intern Med 2013; 24 (5): 474-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.01.002.
- Souza FH, Cruellas MG, Levy-Nieto M, Shinjo S. Anti-synthetase syndrome: anti-PL-7, anti-PL-12, and anti-EJ. Rev Bras Reumatol 2013; 53 (4): 352-7. doi: 10.1590/s0482-50042013000400007.
- Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib S, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody: cohort study and review of the literature. Chest 2009; 135: 1150-1556. doi: 10.1378/ chest.08-2233.
- Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, et al. Outcome of anti-PL2 positive patients with antisynthetase syndrome. Presse Med 2013; 42 (6 Pt 1): e153-8. doi: 10.1016/j. lpm.2012.12.003.
- Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, et al. Comparison of longterm outcome between anti-Jo-1 and anti-PL7/PL12 positi-

- ve patients with antisynthetase syndrome. Autoimmun Rev 2012; 11 (10): 739-45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006.
- Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLoS One 2013; 8 (4): e60442. doi: 10.1371/journal.pone.0060442.
- Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. JAMA Neurol 2017; 74 (8): 992-999. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0934.
- Schneider F, Yousem SA, BI D, Gibson K, et al. Pulmonary pathologic manifestations of anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ)-related inflammatory myopathy. J Clin Pathol 2014; 67: 678-683. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202367.
- Ota M, Kihara M, Takamura A, Kohsaka H. Anti-EJ antibody positive lung disease with skin changes at the fingertips. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2016; 39 (2): 150-3. doi: 10.2177/jsci.39.150.
- Schneider F, Aggarwal R, Bi D, Gibson K, et al. The pulmonary histopathology of anti-KS transfer RNA synthetase syndrome. Arch Pathol Lab Med 2015; 139: 122-125. doi: 10.5858/arpa.2013-0667-OA.
- Vulsteke JB, Satoh M, Malyavantham K, Bossuyt X, et al. Anti-OJ autoantibodies: rare or underdetected? Autoimmun Rev 2019; 18 (7): 658-664. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.002.
- Sebastiani M, Triantafyllias K, Manfredi A, González-Gay MA. et al. Nailfold capillaroscopy characteristics of antisynthetase syndrome and possible clinical associations: results of a multicenter international study. J Rheumatol 2019; 46 (3): 279-284. doi: 10.3899/jrheum.180355.
- Soubrier C, Seguier J, DI Costanzo MP, Ebbo M, et al. Nailfold videocapillaroscopy alterations in dermatomyositis, antisynthetase syndrome, overlap myositis, and immunemediated necrotizing myopathy. Clin Rheumatol 2019; 38 (12): 3451-3458. doi: 10.1007/s10067-019-04710-2.
- 34. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N, Koontz D, et al. A negative antinuclear antibody does not indicate autoantibody negativity in myositis: role of anticytoplasmic antibody as a screening test for antisynthetase syndrome. J Rheumatol 2017; 44 (2): 223-229. doi: 10.3899/jrheum.160618.
- Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymiositis. Rheumatology (Oxford) 2002; 41 (1): 7-13. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.7.

- Griger Z, Nagy-Vince M, Dankó K. Pharmacological management of dermatomyositis. Expert Rev Clin Pharmacol 2017; 10 (10): 1109-1118. doi: 10.1080/17512433.2017.1353910.
- Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2019; 18 (2): 113-122. doi: 10.1016/j. autrev.2018.07.013.
- Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J, Albayda J, et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (5): 858-861.
- Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez, et al. Long-term treatment with azathioprine and mycophenolate mofetil for myositis-related interstitial lung disease. Chest 2019; 156 (5): 896-906. doi: 10.1016/j. chest.2019.05.023.
- Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. Clin Exp Rheumatol 2013; 31 (3): 436-9.
- Cavagna L, Caporali R, Abdì-Alì L, Dore R, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. J Rheumatol 2013; 40 (4): 484-92. doi: 10.3899/jrheum.121026.
- 42. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, Marie I, et al. Efficacy of rituximab in refractory inflammatory myopathies associated with anti-synthetase auto-antibodies: an open label, phase II trial. PLoS One 2015; 10 (11): e0133702. doi: 10.1371/journal.pone.0133702.
- Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken T, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase-related interstitial lung disease. Rheumatology 2015; 54: 1420-1428. doi: 10.1093/rheumatology/kev004.
- 44. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome: a multicenter retrospective case review. J Rheumatol 2018; 45 (6): 841-850. doi: 10.3899/ jrheum.170541.
- Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard J. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. Respir Med 2012; 106 (4): 581-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4459

Lesión renal aguda en cirrosis hepática

Acute kidney injury in hepatic cirrhosis.

Erika Faride Rodríguez-Aguilar,¹ Diana Sánchez-Herrera,² Raúl Mellado-Orellana,² Ignacio García-Juárez³

Resumen

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Hasta un 20-50% de los pacientes hospitalizados por descompensación de cirrosis tienen lesión renal al ingreso o la manifiestan durante la hospitalización. El diagnóstico diferencial entre las diversas causas de lesión renal aguda es esencial, ya que el tratamiento difiere completamente entre cada una de ellas. Se ha observado mejor pronóstico en pacientes con nefropatía parenquimatosa y peor pronóstico en la lesión renal aguda relacionada con infecciones y síndrome hepatorrenal (SHR). Actualmente, hay datos que demuestran que algunos biomarcadores de orina, particularmente NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos) puede ser útil en la práctica clínica para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con lesión renal aguda tienen mal pronóstico a corto plazo, especialmente los pacientes con síndrome hepatorrenal, por lo que éstos deben considerarse para trasplante hepático; por tanto, los sujetos probablemente aptos para recibir trasplante deben identificarse de forma temprana y ser referidos para su evaluación.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis; lesión renal aguda; síndrome hepatorrenal; NGAL; lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; trasplante hepático.

Abstract

Acute kidney injury is a frequent complication in patients with advanced liver cirrhosis. About 20-50% of patients hospitalized for decompensation of cirrhosis have kidney injury on admission or evolution during hospitalization. The differential diagnosis among the different causes of acute kidney injury is essential and the treatment differs completely among each one. A better prognosis has been observed in patients with parenchymal nephropathy and a poorer prognosis in acute kidney injury-related infections and hepatorenal syndrome. Finally, there are consistent data showing that some urine biomarkers, particularly NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) can be useful in clinical practice for differential diagnosis. Patients with acute kidney injury have a poor short-term prognosis, especially patients with hepatorenal syndrome, so these patients should be selected for liver transplantation, therefore eligible candidates should be identified early and referred for liver transplantation evaluation.

KEYWORDS: Cirrhosis; Acute kidney injury; Hepatorenal syndrome; NGAL; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Liver transplant.

- ¹ Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.
- ² Residente Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México
- ³ Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 29 de junio 2020 Aceptado: 6 de julio 2020

Correspondencia

Ignacio García Juárez drinter77@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Aguilar EF, Sánchez-Herrera D, Mellado-Orellana R, García-Juárez I. Lesión renal aguda en cirrosis hepática. Med Int Méx 2022; 38 (4): 847-858.

www.medicinainterna.org.mx

ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Estudios epidemiológicos han demostrado que hasta en un 20-50% de los pacientes hospitalizados por descompensación de la cirrosis tienen lesión renal al ingreso o la manifiestan durante la hospitalización. La lesión renal aguda condiciona una mortalidad elevada a los 3 meses hasta de un 26-47%. 1,2

Los valores elevados de creatinina sérica se relacionan con peor supervivencia, de hecho, este valor sérico es una de las variables que forman parte del MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) que es un predictor de mortalidad a tres meses y que actualmente se utiliza para determinar la prioridad en el trasplante hepático.²

El síndrome hepatorrenal es una causa única de lesión renal en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Sin embargo, los pacientes con cirrosis hepática manifiestan a menudo otros tipos de lesión renal aguda, como la necrosis tubular aguda, insuficiencia renal en el escenario de una hemorragia digestiva o tratamiento diurético, daño glomerular en pacientes con cirrosis alcohólica o infección crónica por hepatitis B o C, entre otros.³

Por tanto, el objetivo de esta revisión es abordar las diferentes causas de lesión renal aguda en cirrosis hepática y, debido a que el tratamiento y el pronóstico son diferentes según la causa, es esencial tener las herramientas adecuadas para establecer el diagnóstico correcto antes de comenzar el tratamiento específico y con esto mejorar los resultados.

DEFINICIÓN

La definición de lesión renal aguda en cirrosis ha sufrido varios cambios a lo largo de los últimos años. Se reconoce como un síndrome clínico de amplio espectro que abarca diferentes causas de daño directo al riñón (daño estructural) o una enfermedad aguda con deterioro de la función (lesión funcional).4 El punto en común entre las diferentes definiciones son los cambios en la creatinina sérica en lugar de límites absolutos e identificación de pacientes con mayor riesgo de mortalidad a corto y largo plazo.⁵ Por ejemplo, clásicamente el diagnóstico de lesión renal aguda en cirrosis hepática se definía cuando la creatinina sérica aumentaba por encima de 1.5 mg/dL. Sin embargo, esta definición tiene algunas limitaciones, en primer lugar, el punto de corte de 1.5 mg/dL corresponde a un filtrado glomerular (GFR) muy disminuido de aproximadamente < 30 mL/min; además, un punto de corte fijo no considera cambios en los valores de creatinina sérica.6

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) en los úlitmos años ha establecido los criterios para el diagnóstico de la lesión renal aguda (AKI por sus siglas en inglés: acute kidney injury) en la población general. La lesión renal aguda se define como el aumento de la creatinina sérica igual o superior a 0.3 mg/dL en un periodo de 48 horas o aumento de la creatinina sérica > 1.5 veces del valor basal que es conocido, o que presumiblemente ha ocurrido en los últimos 7 días previos. Asimismo, clasifica en 3 estadios (AKI 1, 2, 3) según el incremento en la creatinina sérica.7 Se ha estudiado la aplicabilidad de los criterios AKI para los pacientes con cirrosis hepática. Los resultados de estos estudios demuestran que los nuevos criterios diagnósticos, así como los estadios de AKI, son útiles para estratificar el pronóstico y la mortalidad.7 En 2005 el Club Internacional de Ascitis (ICA) propuso adaptar los criterios de AKI con algunas especificaciones para pacientes con cirrosis y se crearon los criterios (ICA-AKI), que actualmente son los criterios aceptados en las guías clínicas de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL).7 Cuadro 1



Cuadro 1. Definición y clasificación de la lesión renal aguda (AKI) según los criterios de ICA-AKI

Definición de lesión renal aguda

Incremento de creatinina sérica > 0.3 mg/dL en 48 horas o incremento de creatinina sérica > 50% de la cifra basal que es conocido o que presumiblemente ha ocurrido en los 7 días previos.

Estadios de lesión renal aguda

AKI 1 Aumento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o aumento de más de 1.5-2 veces respecto a la cifra basal.

- AKI 1A: creatinina sérica al diagnóstico menor de 1.5 mg/dL
- AKI 1B: creatinina sérica al diagnóstico mayor de 1.5 mg/dL

AKI 2 Aumento de la creatinina sérica 2 a 3 veces respecto a la cifra basal

AKI 3 Aumento de la creatinina sérica más de 3 veces respecto a la cifra basal, o creatinina sérica mayor de 4 mg/dL después de un aumento mínimo de 0.5 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal.

AKI: *acute kidney injury*; ICA: *International Club of Ascitis*. Fuente: referencia 1.

Según los criterios ICA-AKI, la lesión renal aguda en cirrosis se define como un incremento en la creatinina sérica > 0.3 mg/dL (> 26 µmol/L) en 48 horas; o un incremento de la creatinina sérica > 50% de su basal conocido que presuntamente ha ocurrido en los últimos 7 días. Además, se divide en 3 estadios según el incremento de la creatinina sérica, estos estadios han demostrado tener un valor pronóstico, ya que los pacientes con AKI 2 y 3 tienen una supervivencia a 3 meses del 42 y 31%, respectivamente, mientras que en los pacientes con AKI 1 la supervivencia a 3 meses es del 70%.1-7

Los pacientes con AKI 1 son una población heterogénea, por lo que se ha propuesto dividirlos en dos estadios: 1A (creatinina sérica < 1.5 mg/ dL) v 1B (creatinina sérica > 1.5 mg/dL); los pacientes con AKI 1A tienen mejor pronóstico gracias a un estudio que incluyó más de 500 pacientes ingresados por descompensación de la cirrosis en el Hospital de Padua y el Hospital Clínico de Barcelona, en donde se observó que los pacientes con AKI 1A tenían una supervivencia significativamente superior a 90 días en comparación con los pacientes AKI 1B (84 vs 58%, respectivamente; p = 0.001), y que los pacientes AKI 1A tenían supervivencia similar a los pacientes sin lesión renal aguda (84 vs 89%; p = ns). Además, los pacientes AKI 1B mostraron

mayor probabilidad de progresión de la lesión y mayor riesgo de padecer insuficiencia hepática aguda o crónica.⁵

En las guías de EASL el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática divide en el algoritmo de actuación el estadio AKI 1 en 1A y 1B, como lo mencionamos previamente. Para definir lesión renal aguda se requiere un valor de creatinina sérica basal. Si sobreviene la lesión renal aguda durante la hospitalización, se tomará en cuenta la creatinina sérica de las 48 horas previas. Por otro lado, en los pacientes que padecen lesión renal aguda antes de su ingreso sin creatinina sérica basal, se tendrá que utilizar la creatinina sérica de 7 días previos al ingreso. El problema se centra en que en la mayoría de los pacientes, este valor no está disponible, motivo por el cual la creatinina sérica basal debe definirse con base en los criterios de ICA-AKI: creatinina sérica que contempla un periodo de tres meses previos, utilizando el valor más cercano a esta fecha. Por último, en los pacientes en quienes no pueda obtenerse una creatinina sérica basal, tendrá que utilizarse el valor de la creatinina sérica a su ingreso.8

ETIOLOGÍA

Los pacientes con cirrosis tienen una forma característica de lesión renal aguda, que es consecuencia

de las alteraciones circulatorias, denominada síndrome hepatorrenal. No obstante, estos pacientes manifiestan también otros tipos de insuficiencia renal relacionados con situaciones clínicas frecuentes en la cirrosis, como hipovolemia, infecciones bacterianas, nefrotoxicidad o enfermedades intrínsecas o enfermedad alcohólica.

Hipovolemia

Este grupo comprende la lesión renal aguda secundaria a disminución del volumen intravascular secundario a pérdidas gastrointestinales por hemorragias, síndrome diarreico o vómito y la administración excesiva de diuréticos. Esta disminución del intravascular produce, por consiguiente, menor flujo sanguíneo renal y, por último, menor filtrado glomerular. Cuando existe reducción del flujo sanguíneo renal grave o persistente, la lesión renal aguda puede cambiar de patrón prerrenal a un patrón renal, clínicamente como necrosis tubular aguda.^{2,3}

Nefrotoxicidad

Los principales fármacos que ocasionan lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática son los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los aminoglucósidos. La administración de AINEs puede provocar una lesión renal aguda que por lo general es reversible, pero hasta un 30% de los pacientes pueden persistir a pesar de la suspensión del fármaco. Los pacientes con mayor riesgo de padecer lesión renal aguda cuando reciben AINEs son los que tienen ascitis y retención de sodio importante.^{2,3}

Los aminoglucósidos pueden producir necrosis tubular aguda en una proporción importante de pacientes con cirrosis hepática, por lo que su administración está contraindicada, excepto en los casos en los que este grupo de antibióticos sea el único potencialmente eficaz para el tratamiento de una infección.³

Existen otros fármacos que pueden producir lesión renal aguda en la cirrosis por su principal efecto hipotensor con la consecuente disminución del flujo sanguíneo intraglomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), los betabloqueadores (en especial en la insuficiencia hepática avanzada) y por daño directo, como la vancomicina. Por último, siempre hay que tener presente el contraste endovenoso que es un potencial nefrotóxico.³

Enfermedades renales intrínsecas

Los pacientes con cirrosis pueden padecer enfermedades renales parenquimatosas que se demuestran de forma característica por alteraciones histológicas. Se expresan de forma variable clínicamente, pero siempre deben sospecharse en presencia de proteinuria (> 500 mg de proteínas al día), hematuria (> 50 hematíes/campo) o ambos. Idealmente el diagnóstico debe establecerse mediante una biopsia renal, pero en los pacientes con cirrosis hepática dependiente del estadio de la enfermedad puede estar contraindicada.3 Algunos pacientes con cirrosis hepática pueden padecer enfermedades glomerulares, en particular secundarias al depósito de inmunocomplejos circulantes, en el contexto de una infección crónica por virus de la hepatitis B o C y por cirrosis de origen alcohólico. En la histología puede observarse una glomerulonefritis membranoproliferativa, membranosa, IgA o cambios mínimos. Por último, y cada vez más frecuente en pacientes con cirrosis hepática, es la coexistencia de enfermedad renal crónica debido a comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial o diabetes.3-9

Síndrome hepatorrenal

Es un tipo de lesión renal aguda característica de los pacientes con cirrosis hepática, con un



componente funcional y potencialmente reversible.⁷⁻¹⁰ El síndrome hepatorrenal representa aproximadamente el 25% de las causas de lesión renal aguda prerrenal y el 17% de los casos de lesión renal aguda en pacientes cirróticos hospitalizados.²

Su base fisiopatológica es la vasoconstricción arteriolar intrarrenal que conduce a la disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Esta vasoconstrición está activa en los pacientes con cirrosis y ascitis a consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica. Esta situación circulatoria se produce como consecuencia de la progresión natural de la cirrosis o debido a una complicación, en especial las infecciones bacterianas.^{1,2,3}

De igual manera, se sabe que el síndrome hepatorrenal se produce en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica intensa y un daño tubular directo. La naturaleza del síndrome hepatorrenal puede ser predominantemente funcional o asociada con cierto grado de daño parenquimatoso en un espectro continuo de daño renal.^{4,11}

Clásicamente el síndrome hepatorrenal se dividía en dos tipos: el tipo 1, caracterizado por un incremento en la creatinina sérica de más del 50%, hasta un valor de más de 2.5 mg/dL en menos de dos semanas y el tipo 2 que implicaba una reducción más lenta y progresiva de la función renal, con valores de creatinina sérica entre 1.5 y 2.5 mg/dL y que en muchas ocasiones se asociaba con ascitis resistente.¹ Con la nueva clasificación de los criterios y terminología de lesión renal aguda el diagnóstico del síndrome hepatorrenal ha cambiado. **Cuadro 2**

La diferencia entre los criterios clásicos y los actuales es que se ha eliminado el punto de corte de creatinina sérica para el diagnóstico y ya no se utilizan los conceptos de síndrome hepato-

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal

Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda

Cirrosis hepática y ascitis

Diagnóstico de lesión renal aguda según los criterios de ICA-AKI: aumento de más de 0.3 mg/dL en 48 horas Ausencia de estado de choque

Ausencia de mejoría de la creatinina sérica después de 2 días consecutivos sin tratamiento diurético y con expansión de volumen con albúmina

La dosis de albúmina recomendada es de 1 g/kg de peso hasta un máximo de 100 g al día

Ausencia de tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos Ausencia de enfermedad parenquimatosa:

- Ausencia de proteinuria (> 500 mg al día)
- Ausencia de microhematuria (> 50 hematíes/ campo)
- · Ecografía normal

AKI: lesión renal aguda; ICA: *International Club of Ascitis*; SHR: síndrome hepatorrenal.

Fuente: referencia 1.

rrenal tipos 1 y 2. En la actualidad el síndrome hepatorrenal tipo 1 se denomina síndrome hepatorrenal-AKI e incluye pacientes que cumplen criterios de AKI y que además cumplen con criterios de síndrome hepatorrenal. Por el contrario, los pacientes que previamente eran catalogados como síndrome hepatorrenal tipo 2 ya no se consideran síndrome hepatorrenal- lesión renal aguda, ya que no muestran empeoramiento agudo de la función renal y, por tanto, no cumplen criterios de lesión renal aguda (síndrome hepatorrenal sin lesión renal aguda); esta afección se considera causa de enfermedad renal subaguda síndrome hepatorrenal-enfermedad renal subaguda o síndrome hepatorrenal-enfermedad renal crónica.1-4 Cuadro 3

En un estudio prospectivo con una de las cohortes más numerosas realizado en el Hospital Clínico de Barcelona se investigaron las principales cusas de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos hospitalizados, se encontró mayor supervivencia en los pacientes con lesión renal aguda secundaria a nefropatía parenquimatosa (supervivencia a 3 meses del 73%), seguidos de pacientes con lesión renal aguda por hipovolemia (supervivencia a 3

Cuadro 3. Nueva clasificación de síndrome hepatorrenal

Anterior clasificación	Nueva clasificación	Criterios
Síndrome hepatorrenal 1	Síndrome hepatorrenal- lesión renal aguda	 Aumento de más de 0.3 mg/dL en 48 horas y/o Diuresis menor de 0.5 mL/kg/h, > 6 horas o Aumento de más del 50% de creatinina sérica basal conocido
Síndrome hepatorrenal 2	Síndrome hepatorrenal sin lesión renal aguda	Síndrome hepatorrenal-enfermedad renal subaguda TFG menor de 60 mL/min x 1.73m² durante menos de 3 meses en ausencia de otras causas (estructurales) Aumento de menos del 50% de creatinina sérica basal conocido Síndrome hepatorrenal-enfermedad renal crónica TFG menor de 60 mL/min x 1.73m² durante más de 3 meses en ausencia de otras causas (estructurales)

TFG: tasas de filtrado glomerular.

Fuente: referencia 4.

meses del 46%), pacientes con infección asociada (supervivencia a 3 meses del 31%) y pacientes con síndrome hepatorrenal (supervivencia a 3 meses del 15%). Por lo que el mejor pronóstico lo tiene la nefropatía parenquimatosa y un peor pronóstico la lesión renal aguda relacionada con infecciones y síndrome hepatorrenal.¹²

EVALUACIÓN GENERAL

La función renal debe evaluarse de forma rutinaria en todos los pacientes con cirrosis hepática avanzada, especialmente en los pacientes con ascitis, mediante la determinación de creatinina sérica. Los pacientes con ascitis, particularmente los que tienen hiponatremia, infección bacteriana o hemorragia digestiva, son los que tienen el riesgo más elevado de lesión renal aguda, así como todos los pacientes hospitalizados por descompensación de la cirrosis. Desde el primer contacto con el paciente, los medicamentos deben ser revisados con el objetivo de suspender diuréticos, ya que estos medicamentos pueden ser la causa de la lesión renal aguda o contribuir a la misma.³⁻¹³

A continuación se exponen las recomendaciones para la investigación de la causa de lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática: Evaluar la función renal y constantes vitales³

- En los pacientes con lesión renal aguda deberá vigilarse la presión arterial mínimo cada 8 horas y en pacientes graves deberá ser de forma continua. Hay que vigilar y cuantificar la diuresis durante 24 horas.
- La creatinina sérica debe solicitarse al menos de forma diaria en pacientes con lesión renal aguda y cada 48-72 horas en pacientes sin lesión renal aguda, pero con complicaciones graves de la cirrosis proclives a provocar empeoramiento de la función renal (hemorragias, infecciones, estado de choque, encefalopatía).
- La concentración sérica de sodio y potasio debe solicitarse diariamente junto con la creatinina sérica.
- El equilibrio ácido-base deberá medirse cada 48-72 horas o antes si hay empeoramiento de las condiciones de base.
- Estudio de orina de 24 horas (electrólitos y proteínas) y sedimento de orina a todos los pacientes con empeoramiento de la función renal.



- Ecografía renal para valorar las alteraciones de la morfología renal que sugieran insuficiencia renal crónica de causa orgánica.
- Biopsia renal solo en caso de sospecha de enfermedad renal orgánica. Es especialmente útil en caso de indicación de doble trasplante hepatorrenal. Por el riesgo de complicaciones, su indicación debe individualizarse y se contraindica de forma absoluta en caso de alteración grave de la coagulación.

Evaluar la función hepática³

 Se solicitará un perfil hepático para valorar la función hepática y evaluar la existencia o aparición de una insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés de acute-on-chronic liver failure).

Descartar infección³

Hay que descartar una infección bacteriana en todos los pacientes con lesión renal aguda. Un 34% de los pacientes con cirrosis hepática e infección bacteriana padecen lesión renal aguda. Por el contrario, un 60% de los pacientes con lesión renal aguda tienen infecciones bacterianas. La principal infección responsable de lesión renal aguda es la peritonitis bacteriana espontánea.

Investigar causas de hipovolemia³

 Evaluar posibles causas de pérdida de volumen intravascular relacionada con hemorragia digestiva, pérdida de líquidos por vómitos, diarrea, aspiración gástrica o excesiva diuresis. Es importante conocer que se requiere una hipovolemia importante para provocar lesión renal, por lo que la probabilidad será muy baja en caso de considerar a las hemorragias digestivas leves la causa de lesión renal aguda. Las pérdidas excesivas a consecuencia de una diuresis secundaria a tratamiento diurético son causa frecuente de lesión renal aguda en los pacientes con ascitis, la mayoría de estos pacientes tendrán también hiponatremia e hipercalemia.

Investigar tratamiento previo con fármacos nefrotóxicos³

 Debemos recordar que los fármacos que con más frecuencia pueden producir lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática son los AINEs, los aminoglucósidos, los vasodilatadores, los IECAS o ARA-II. Muchas veces la relación causa-efecto no puede establecerse de forma concluyente, si existe una relación cronológica entre la administración de uno de estos fármacos y la aparición de lesión renal aguda, la implicación patogénica del fármaco es más que probable.

Descartar enfermedad renal intrínseca³

 Deberá sospecharse si existe proteinuria (> 500 mg de proteínas al día), hematuria (> 50 hematies/campo), presencia de cilindros celulares o riñones anormales por ecografía. Se considerará la biopsia renal si la función de coagulación y la situación clínica lo permiten. En caso de poder realizarse, el diagnóstico de enfermedad renal intrínseca se basa en la existencia de hematuria, proteinuria o ambas en un contexto clínico adecuado.

Descartar síndrome hepatorrenal (síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda)³

 Si después de una investigación exhaustiva no existe evidencia de administración de fármacos nefrotóxicos, choque o enfermedades renales intrínsecas y además la insuficiencia renal aún persiste después de 48 horas de la expansión de volumen con albúmina, entonces se plantea el diagnóstico de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda.

PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INSUFICIENCIA RENAL

El diagnóstico diferencial entre las diferentes causas de lesión renal aguda es esencial, ya que el tratamiento difiere completamente si hablamos de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda, lesión renal aguda hipovolémica o ATN.¹²

Actualmente, el diagnóstico se basa en criterios clínicos y datos de laboratorio. Los parámetros urinarios clásicos, como proteinuria, fracción de excreción de sodio (FENa) y osmolalidad urinaria, tienen varias limitaciones ya que pueden estar alterados por la administración de diuréticos. En algunas ocasiones el diagnóstico diferencial puede hacerse fácilmente solo con datos clínicos sin necesidad de más abordaje; sin embargo, algunos otros escenarios clínicos pueden ser más desafiantes, como el caso particular del diagnóstico diferencial entre síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda y ATN.¹

En los últimos años se han descrito diversos biomarcadores urinarios que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda.¹ De ellos el que tiene mayor evidencia es la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), seguida por la interleucina 18 (IL-18) y albúmina urinaria. NGAL es una glicoproteína que se sobreexpresa en el riñón en el caso de lesiones tubulares renales. Las concentraciones urinarias de NGAL (uNGAL) aumentan exponencialmente durante la lesión renal aguda, antes de la elevación de la creatinina sérica.¹⁴,¹⁵ Hay varios estudios que demuestran la utilidad del NGAL en el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática

y de forma consistente los estudios han demostrado que los pacientes con necrosis tubular aguda tienen de forma significativa valores más elevados de NGAL en comparación con pacientes con lesión renal aguda por causa prerrenal o síndrome hepatorrenal.¹⁶

Un estudio realizado en el Hospital Clínico de Barcelona con una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis hospitalizados por alguna complicación demostró que de los biomarcadores urinarios evaluados (NGAL, IL-18, FENa, beta-2-microglobulina), el que mejor diferenció la necrosis tubular aguda vs otras causas de lesión renal aguda al día 1 (momento de diagnóstico) y al día 3 fue el NGAL (AUROC 0.80 vs 0.87). En el día 3 el valor de NGAL que tuvo mejor precisión para el diagnóstico diferencial de necrosis tubular aguda vs otros tipos fue de 220 mg/g de creatinina. Además, la determinación al día 3 confiere un valor pronóstico, así los valores de NGAL mayores de 280 mg/g de creatinina se asocian con mayor probabilidad de progresión de lesión renal aguda (AUROC 0.75) y los valores de NGAL día 3 mayores de 173 mg/g de creatinina con mayor probabilidad de requerir hemodiálisis. Por último, se observó que el NGAL también fue un factor predictivo independiente de mortalidad y el punto de corte con mejor precisión para predecir mortalidad a 28 días es de 110 mg/g de creatinina, por lo que la medición al día 3 de NGAL posexpansión de albúmina apoya el diagnóstico.17

MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO

El cuidado general de los pacientes con cirrosis y lesión renal aguda está dictado por la gravedad de esta última y sus complicaciones asociadas. De forma rutinaria los pacientes en estado grave y en espera de trasplante hepático deberán manejarse en un área de cuidados intensivos. Un área de cuidados intermedios será el lugar ideal para el control estricto, en especial de los pacientes con AKI 1B por su mortalidad elevada.¹⁸



Las complicaciones asociadas con infecciones bacterianas y sangrado gastrointestinal debe identificarse de forma temprana. Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento inicial de elección contra infecciones bacterianas. En algunas ocasiones, según la gravedad en pacientes con sepsis, sobreviene una insuficiencia suprarrenal relativa y algunos pacientes determinados puede beneficiarse de la administración de hidrocortisona. Debe evitarse la administración excesiva de líquidos intravenosos, porque la lesión renal aguda en presencia de sodio y retención de agua libre puede causar sobrecarga de líquidos, lo que resulta en hiponatremia, aumento en ascitis y edema, o ambos. Descriptiones de sodio y edema, o ambos.

La colocación de un catéter venoso central debe individualizarse en función de la situación y características de los pacientes, se aconseja para los pacientes en los que se administran vasopresores y albúmina. Deberá colocarse una sonda urinaria para el control estricto de la diuresis, de preferencia en pacientes con lesión renal aguda grave, oliguria marcada e inestabilidad hemodinámica.³⁻¹⁹

El tratamiento de la insuficiencia renal propiamente se realizará de acuerdo con el estadio de lesión renal aguda. Ante un paciente con lesión renal aguda independientemente del estadio inicial, hay que suspender el tratamiento diurético y fármacos nefrótoxicos, como los AINEs y cualquier fármaco vasodilatador. Además, a pesar de la controversia, debe valorarse disminuir o suspender los fármacos beta-bloqueadores durante un episodio de lesión renal aguda. Es importante investigar los factores desencadenantes, especialmente las infecciones bacterianas. 1,2,3

Estadio inicial AKI 1A (creatinina sérica < 1.5 mg/dL)

Se intentará identificar la causa y se dará el tratamiento correspondiente, pero no se administrará albúmina intravenosa, excepto en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Se hará

seguimiento de la creatinina cada 24 a 48 horas. La mayoría de los pacientes evolucionan hacia el alivio. No obstante, si la creatinina aumenta más de 1.5 mg/dL se considerará ahora un AKI 1B.^{1,2,3}

Estadio inicial > AKI 1B (creatinina sérica > 1.5 mg/dL)

Después de retirar los diuréticos y fármacos nefrotóxicos y de investigar la causa de lesión renal aguda, en todos los pacientes con AKI mayor de 1B deberá iniciarse expansión de volumen con albúmina (1 g/kg) hasta un máximo de 100 g al día, durante 2 días consecutivos. Si a las 48 horas posteriores a la administración de albúmina, persiste el AKI mayor de 1B se hará una determinación de NGAL cuando se tenga el acceso y se procederá de acuerdo con el resultado. Por el contrario, los pacientes con mejoría del estadio de AKI menor de 1B (creatinina sérica < 1.5 mg/dL) se seguirán de forma estrecha, pero no se realizará NGAL.²⁰

No se administrará albúmina en caso de que la causa de la lesión renal aguda sea una hipovolemia debida a tratamiento diurético, situación en la que está indicada la reposición de volumen. Igualmente, en caso de hemorragia digestiva, se realizará transfusión en caso de que haya justificación.²⁰

Como vemos en el algoritmo de abordaje (**Figu-ra 1**), si el valor de NGAL urinario es inferior o igual a 220 mg/g de creatinina se considerará que el paciente tiene baja probabilidad de presentar necrosis tubular aguda. Por tanto, si cumple criterios de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda (**Cuadro 2**) y si no tiene contraindicaciones, el paciente puede iniciar con tratamiento a base de terlipresina y albúmina.²⁰

Si el valor de NGAL es mayor de 220 mg/g de creatinina, se considerará que el paciente tiene alta probabilidad de padecer necrosis tubular aguda y se dará el tratamiento habitual basado en furosemida o tratamiento de sustitución renal en caso de ser necesario.¹

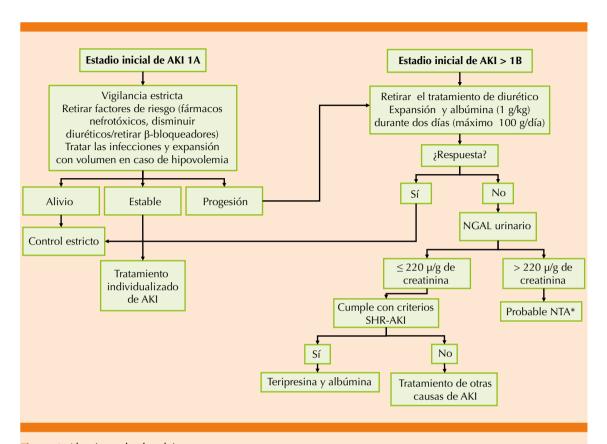


Figura 1. Algoritmo de abordaje.

Progresión: progresión de la lesión renal aguda a un estadio superior o necesidad de terapia renal sustitutiva. Alivio: retorno de la creatinina sérica a valores de menos de 0.3 mg/dL del valor de creatinina sérica basal.

* Si NGAL es mayor de 220 mg/g de creatinina, pero el paciente cumple criterios de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda, valorar iniciar con terlipresina y albúmina.

NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; AKI: lesión renal aguda; SHR-AKI: síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda; NTA: necrosis tubular aguda.

Fuente: referencias 1 y 4.

Debe especificarse que en los casos en que el paciente cumpla criterios de síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda, y se hayan descartado otras causas, aunque el valor de NGAL sea superior a 220 mg/g de creatinina, podrá iniciarse el tratamiento con terlipresina y albúmina.¹⁻²⁰

MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Por último, algunas medidas a considerar para evitar la lesión renal aguda en pacientes cirróticos son:

• En pacientes con PBE, la frecuencia de lesión renal aguda es del 30%, pero se reduce hasta el 10% con la administración de albúmina intravenosa. En el momento del diagnóstico de la infección es necesario administrar albúmina intravenosa (1.5 g/kg y 1 g/kg el día 3) junto con el antibiótico. La albúmina debe administrarse de forma lenta (12-24 horas) para evitar la sobrecarga hídrica. En pacientes con infecciones bacterianas diferentes a la PBE está demostrado que la albúmina no es eficaz para prevenir



la lesión renal aguda, por lo que no está indicada.³⁻¹⁹

- La administración de norfloxacino (400 mg al día) reduce el riesgo de síndrome hepatorrenal y mejora la supervivencia en pacientes con proteínas bajas en el líquido ascítico (< 15 g/L) asociado con deterioro de la función hepática (bilirrubina > 3 mg/dL, Child-Pugh > 9) o renal (sodio sérico < 130 mEq/L o creatinina sérica > 1.2 mg/dL o BUN > 25 mg/dL).¹⁹
- Evitar la administración de aminoglucósidos y antiinflamatorios en pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquéllos con ascitis.³
- El tratamiento de la ascitis de gran volumen se realizará mediante paracentesis evacuadoras y expansión de volumen con albúmina (8 g por litro de ascitis extraído; independientemente del volumen extraído total).¹⁹
- Los pacientes sometidos a un estudio radiológico que requiera contraste yodado deben tratarse con las medidas profilácticas habituales y vigilancia de la función renal después del procedimiento.¹

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA

Los pacientes con lesión renal aguda tienen mal pronóstico a corto plazo, especialmente los pacientes con síndrome hepatorrenal, por lo que estos pacientes deben considerarse para trasplante hepático. La supervivencia es de aproximadamente el 60% a tres años en los pacientes con síndrome hepatorrenal que se someten a trasplante hepático. La aparición de lesión renal aguda antes del trasplante hepático se asocia con riesgo elevado de complicaciones en el periodo postrasplante y con aumento de mortalidad en la lista de espera, por tal motivo el tratamiento

con vasoconstrictores y albúmina está indicado antes del trasplante hepático, con el objetivo de mejorar la función renal v con esto la supervivencia postrasplante.²¹ La indicación de trasplante doble deberá restringirse únicamente a los pacientes con lesión renal aguda irreversible; la síndrome hepatorrenal no es una indicación de trasplante doble, ya que la supervivencia de los pacientes con síndrome hepatorrenal que reciben trasplante hepático es similar a la de los que reciben trasplante doble y la función renal, por lo general, se recupera después del trasplante hepático.22 Otro determinante importante es la necesidad de terapia de sustitución renal y su duración. Se ha demostrado que los pacientes con terapia de sustitución renal durante más de 8-12 semanas tienen mejor supervivencia después de un trasplante doble.²³ En el Cuadro 4 se muestran los criterios de trasplante doble hepatorrenal en pacientes con cirrosis hepática y lesión renal aguda.

PRONÓSTICO

El pronóstico de pacientes con cirrosis y lesión renal aguda es malo. La tasa de supervivencia es de aproximadamente el 50% a un mes y del 20% a 6 meses. Este mal pronóstico se debe a la combinación de insuficiencia hepática y renal, así como a las complicaciones asociadas. Las tasas de supervivencia difieren según la causa de la lesión renal aguda, el síndrome hepatorrenal se asocia con peor pronóstico.³

Cuadro 4. Criterios de trasplante doble hepatorrenal en pacientes con cirrosis hepática y lesión renal aguda

Criterios

- Pacientes con enfermedad hepática avanzada y lesión renal aguda incluyendo síndrome hepatorrenal, con filtrado glomerular menor de 30 mL/min, que requieran terapia de sustitución renal durante más de 8 a 12 semanas.
- Pacientes con cirrosis hepática y biopsia renal con más del 30% de glomeruloesclerosis o fibrosis.

Fuente: referencia 23.

El deterioro crónico de la función renal en pacientes que sobreviven a episodios de lesión renal aguda ocurre hasta en un 25% y se asocia con mayor riesgo de padecer otras complicaciones de la cirrosis y reingresos hospitalarios. De forma relevante los factores de riesgo más vinculados con la enfermedad renal crónica son la lesión renal aguda nosocomial y los casos de mayor gravedad.²⁴

REFERENCIAS

- Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. Liver Int 2018; 38 (11): 1891-1901. doi: 10.1111/liv.13893.
- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology 2008; 48 (6): 2064-2077. doi: 10.1002/hep.22605.
- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361 (13): 1279-1290. doi: 10.1056/NEJMra0809139.
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol 2019; 71: 811-22.
- Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, Pilutti C. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-onchronic liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15 (3): 438-445. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.156.
- Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, Cárdenas A. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol 2013; 59 (3): 474-481. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.036.
- Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Angeli P. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol 2013; 59 (3): 482-489. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.039.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69 (2): 406-460. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- Wong F. Renal diseases and the liver. Clin Liver Dis 2011;
 15 (1): 39-53. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.011.
- Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14 (5): 774-781. doi: 10.2215/CJN.12451018.
- Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015; 63 (5), 1272-1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.

- Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Fernández J. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2011; 140 (2): 488-496. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043.
- Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moore K. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut 2015; 64 (4): 531-537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
- Koyner JL Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 (6): 1034-1042. DOI: https://doi.org/10.2215/ CJN.05150512.
- Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, Barasch JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. Dig Dis Sci 2012; 57 (9): 2362-2370. doi: 10.1007/s10620-012-2180-x.
- Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, Poch E. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol 2012; 57 (2): 267-273. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.015.
- Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Fernandez J. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. PloS One 2015; 10 (6): e0128145. doi: 10.1371/journal.pone.0128145.
- Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. J Hepatology 2016; 64 (3): 717-735. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.019.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53 (3): 397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. Nat Rev Dis Primers 2018; 4 (1): 23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7.
- 21. Solà E, Gibert PG. Insuficiencia renal en la cirrosis hepática. Gastroenterología y Hepatología 2011; 34 (1): 28-36.
- Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, et al. Simultaneous liver–kidney transplantation: evaluation to decision making. Am J Transplant 2007; 7 (7): 1702-1709. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01856.x.
- Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). Am J Transplant 2008; 8 (11): 2243-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02416.x.
- 24. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J, Albertos S. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. J Hepatol 2020; 72 (6): 1132-1139. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.020.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4514

Hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en México: una visión general

Hepatitis C in people who inject drugs in Mexico: an overview.

Diana Sánchez-Herrera, 1 Raúl Mellado-Orellana, 1 Erika Faride Rodríguez-Aguilar 2

Resumen

La infección por virus de hepatitis C (VHC) afecta aproximadamente a 70 millones de personas. Se estima que 250 millones de personas han consumido alguna droga ilícita en algún momento de su vida; cerca de 29.5 millones de esos consumidores padecen trastornos provocados por el consumo de drogas. Las infecciones se encuentran entre los resultados adversos en personas que se inyectan drogas, lo que representa mayor riesgo de infección por el VHC. La mayoría de los usuarios de drogas que se infectan con VHC lo hacen como adultos jóvenes, lo que representa más años de atención médica. Los adultos jóvenes son los más productivos, lo que también afectaría la economía y productividad del país. Los programas de detección rápida en lugares de riesgo son una excelente opción para la prevención mundial del VHC. Actualmente el tratamiento con antivirales de acción directa se considera para todas las poblaciones, incluidas las de alto riesgo, como los usuarios de drogas inyectables.

PALABRAS CLAVE: Virus de hepatitis C; VHC; consumidores de drogas; antivirales de acción directa.

Abstract

Hepatitis C virus infection (HCV) affects approximately 70 million people. It is estimated that 250 million people have used an illicit drug; about 29.5 million of those consumers suffer from disorders caused by the use of drugs. Infections are among the adverse outcomes for people who inject drugs, which represents an increased risk for HCV. Most drug users who become infected with HCV do so as young adults, which represents more years of medical care. Young adults are the most productive, which would also affect the economy and productivity of the country. The rapid detection programs in places of risk are an excellent option for the global prevention of HCV. Currently, treatment with direct-acting antivirals is considered for all populations, including high risk, such as injectable drug users.

KEYWORDS: Hepatitis C virus; HCV; Drug users; Direct-acting antivirals.

Recibido: 13 de julio 2020 Aceptado: 5 de abril 2021

Correspondencia

Erika Faride Rodríguez Aguilar efrafaride@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Herrera D, Mellado-Orellana R, Rodríguez-Aguilar EF. Hepatitis C

R, Rodríguez-Aguilar EF. Hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en México: una visión general. Med Int Méx 2022; 38 (4): 859-867.

www.medicinainterna.org.mx

Residente de medicina interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
 Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

ANTECEDENTES

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) afecta actualmente a 70 millones de personas en todo el mundo; su prevalencia muestra una considerable variación entre países y la preocupación crece día con día debido a su efecto sustancial en morbilidad y mortalidad.1 Entre los años 2000 y 2014 se notificaron 27,249 casos de infección por VHC en México, con lo que se posicionó en el segundo país de Latinoamérica con mayor número de personas infectadas (aproximadamente 1.6 millones). Para 2015 la prevalencia en nuestro país era del 0.4% y de los pacientes seropositivos hasta 2000, el 65% tenían infección crónica, pero de éstos solo el 30% sabía que tenía la enfermedad y únicamente el 0.6% recibía tratamiento.2 En la actualidad la estimación global es más baja, se han detectado grandes variaciones entre regiones; por ejemplo, existe un crecimiento del 10% o más debido a los inmigrantes que buscan trabajo en naciones industrializadas. En la mayor parte de los otros países, la tasa de mortalidad por complicaciones asociadas con hepatopatía crónica es más alta que por las nuevas infecciones.1

Por otro lado, con base en el Informe Mundial sobre las Drogas 2017 UNODC, se estima que alrededor de 250 millones de personas entre 15 y 64 años de edad, habían consumido alguna droga ilícita al menos una vez. Cerca de 29.5 millones de esos consumidores padecen trastornos provocados por el consumo de drogas.³

La droga de consumo más frecuente en el mundo es la marihuana, seguida de las anfetaminas; en tanto que el consumo de opioides llega a 35 millones de usuarios. El último reporte indica que alrededor de 12 millones de personas usan drogas inyectables.⁴

Las infecciones constituyen una de las consecuencias más graves en personas usuarias de drogas invectables, representan mayor riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC).5 Con respecto al VIH, aproximadamente el 10% de las infecciones en todo el mundo están asociadas con el uso de drogas inyectables, con probabilidad 28 veces mayor de infección en comparación con el resto de la población infectada por VIH.6 En el caso del VHC también se ven afectados desproporcionadamente y se estima que más del 80% de las infecciones de este virus se deben al uso de drogas intravenosas, lo que implica que aproximadamente uno de cada dos usuarios de drogas invectables activos se infectarán con el VHC. También se sabe que aproximadamente 2.3 millones de personas en todo el mundo son coinfectadas VIH-VHC, más de la mitad de los cuales corresponden a usuarios de drogas inyectables. 6 En 2017 se estimó que la seroprevalencia en nuestro país de coinfección VIH-VHC en personas entre 20 y 49 años usuarias de drogas inyectables fue del 5.7%.7 Esto ha obligado a que existan alrededor de 2000 centros de rehabilitación y tratamiento de adicciones, los cuales han reportado que aproximadamente el 25% de sus pacientes han utilizado drogas inyectables de por vida, un 64% informó haber compartido jeringas a pesar de saber los riesgos y el 2% reportó estar infectado con VIH.3

El objetivo de esta revisión es presentar una visión general de los pacientes infectados con VHC asociado con el uso de drogas intravenosas.

CASOS DE VHC EN USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES

En todo el mundo el número de casos de muerte o incapacidad atribuibles al uso de drogas inyectables casi se ha cuadruplicado entre 1990 y 2013, de 2,661,000 a 10,080,000 personas. La hepatitis viral por VHC ha sido el mayor contribuyente de este evento. Las principales consecuencias de la infección por VHC son la



cirrosis hepática, con aproximadamente 3.83 millones de casos y el carcinoma hepatocelular con 3.19 millones en todo el mundo.8

Después del descubrimiento del VHC en 1989 y la implementación de detección para todos los productos sanguíneos el número estimado de nuevos casos cayó en más del 90% en el decenio de 1990, luego se mantuvo estable durante años. Sin embargo, desde 2009 el número de nuevos casos de VHC ha aumentado dramáticamente. Este aumento ha sido impulsado en gran medida por la transmisión entre personas de 20 y 30 años, particularmente los que viven en zonas no urbanas. Muchas de estas personas inicialmente fueron adictas a opioides orales y más tarde a intravenosos, que conllevó un alto riesgo de infección por VHC. El número creciente de mujeres en edad fértil infectadas ha contribuido al aumento en el número de niños nacidos con el virus. La mayoría de los consumidores de drogas que se infectan con VHC lo hacen como adultos jóvenes, lo que representa más años de atención médica y de gastos relacionados. Además, los adultos jóvenes son los más productivos, lo que también afecta la economía y productividad del país.8

México no es la excepción; en un estudio realizado en las ciudades de Tijuana y Juárez, de alta prevalencia de adictos a drogas intravenosas, se encontró que el 85% de los adictos a dos años del uso de drogas intravenosas estaban infectados por el VHC y el 100% de los sujetos estudiados con más de 6 años de adicción tenían hepatitis C.9

De forma favorable el desarrollo reciente de tratamientos altamente efectivos con tasas de curación de más del 95% es triunfo de la medicina moderna y el costo de tratar el VHC se ha reducido desde la autorización de la administración de antivirales de acción directa.⁸

PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

La epidemia de VHC y los resultados de los estudios epidemiológicos ya comentados resaltan la importancia de la prevención y detección de forma temprana. Entre las estrategias a implementar, están las pruebas diagnósticas de detección virológica disponibles en lugares que se consideran de riesgo y con prevalencia alta, por ejemplo: servicios de urgencias, cárceles, servicios de perinatología, departamentos de epidemiología de lugares con riesgo, como hospitales y en centros de rehabilitación puede ser una opción adecuada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que un tratamiento combinado con medidas de reducción de riesgos es la forma más fácil de prevenir la transmisión y reinfección entre consumidores de drogas.¹⁰

Un ejemplo claro son los programas de intercambio de jeringas y agujas elaborados por la OMS, con tres objetivos fundamentales: i) proporcionar a las personas que consumen drogas la información y los medios para protegerse y proteger a su pareja sexual y su familia de la exposición a infecciones mediante actividades de acercamiento, distribución de material de invección esterilizado, así como acceso a las pruebas y orientación voluntaria; ii) facilitar que reciban tratamientos contra la farmacodependencia, y iii) promover el acceso a la atención médica. Todos los programas son diferentes según su área de aplicación geográfica (dentro o cerca de comunidades), también dependen de políticas de distribución, drogas consumidas, contexto social, político y económico, lo mismo que el acceso a tratamiento. A pesar de esta diversidad, los programas eficaces comparten una clara visión del objetivo común que persiguen.¹¹

Es interesante también lo realizado en Islandia, en donde se llevó a cabo un programa de tratamiento como prevención contra VHC (TrAP HepC) entre los consumidores de drogas en el hospital Vogur de la Sociedad de Alcoholismo y otras adicciones. El principal objetivo fue que todos los pacientes islandeses con VHC recibieran tratamiento con antivirales de acción directa entre 2016 y 2018, con la intención de eliminarlo del país antes de 2020. En total, de todos los sujetos que iniciaron el tratamiento el 91% lo completó y el 94% logró respuesta viral sostenida. Con esto la prevalencia de VHC en consumidores de drogas cayó del 43% en 2015 hasta el 12% en 2016, lo que supone una reducción del 72%. Asimismo, la incidencia de nuevas infecciones se redujo un 53% en este periodo pese a que el número de nuevos consumidores de drogas intravenosas aumentó. Estos resultados demuestran la eficacia de la estrategia de tratamiento universal como prevención y que, si logra implementarse, la eliminación del VHC podrá ser una realidad.12

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la infección por VHC es lograr la respuesta viral sostenida, asociada con una reducción de más del 70% del riesgo de carcinoma hepatocelular y del 90% de muerte relacionada con hepatopatía y la necesidad de trasplante hepático. En la actualidad los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa (**Cuadro 1**) pueden administrarse aun en pacientes con enfermedad hepática avanzada debido a los escasos efectos secundarios de estos fármacos.¹³

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan iniciar inmediatamente el tratamiento en individuos con alto riesgo de transmisión de VHC (usuarios de drogas inyectables, hombres que tienen sexo con hombres, mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil con VHC que desean embarazarse, pacientes

en hemodiálisis y prisioneros). 14,15 El consenso mexicano para el tratamiento de la hepatitis C, realizado en 2018, de igual forma aconseja que los usuarios de drogas invectables se consideren en alto riesgo de transmisión y se requiere iniciar el tratamiento de forma urgente.16 En la actualidad no existen datos que afirmen que los consumidores de drogas, alcohol o cualquier otro paciente con problemas sociales o antecedentes de enfermedad psiguiátrica y aquéllos con consumo frecuente de drogas aun durante el tratamiento están en riesgo de menor apego y menor probabilidad de lograr la respuesta viral sostenida, pero se recomienda una vigilancia estrecha en quienes se considere necesario dar apoyo multidisciplinario intensivo. 14,15,16 La terapia con los antivirales de acción directa debe ser individualizada, basada en el paciente, ya que muchos no requieren visitas tan frecuentes o un apoyo multidisciplinario.¹⁷ No se requiere ajuste de la dosis de metadona ni buprenorfina en pacientes con terapia de sustitución, pero deben vigilarse los signos de toxicidad o abstinencia por opiáceos. La respuesta viral sostenida en este grupo de enfermos es de más del 90%. Estos datos proporcionan seguridad de la terapia con antivirales de acción directa en personas con antecedente o uso reciente de drogas invectables.¹⁷

Algunos grupos de enfermos con antecedentes de uso de drogas inyectables o en consumo activo reciben terapia de sustitución con opioides, por ejemplo: metadona o buprenorfina. Estudios actuales muestran que la terapia de sustitución con opiáceos puede mejorar el apego al tratamiento y conseguir tasas elevadas de respuesta viral sostenida. Los resultados del estudio C-EDGE CO- STAR, diseñado de forma específica para usuarios de drogas inyectables en terapia de sustitución de opiáceos, mostraron que la combinación de grazoprevir-elbasvir fue bien tolerada y logró una respuesta viral sostenida en más del 90% de los pacientes con genotipos 1, 4 y 6, con eficacia del tratamiento similar a



Cuadro 1. Características de los regímenes libres de interferón

Esquema	Genotipos	Duración	Respuesta viral sostenida
Sofosbuvir más ledipasvir con o sin	1, 4, 5, 6	8 semanas: sin tratamiento previo, ni cirrosis, VHC-ARN < 6,000,000 UI/mL	98%
ribavirina		12 semanas: cirrosis compensada y tratamiento previo. Administrar con rivabirina	97%
		12 semanas: genotipo 1b sin cirrosis o cirrosis compensada	99%
Ombitasvir más paritaprevir más dasabuvir con o sin ribavirina	1	12 semanas: genotipo 1a sin cirrosis. Administrar con ribavirina	98.5%
		24 semanas: genotipo 1a con cirrosis compensada. Administrar con ribavirina	100%
	1 1	12 semanas: genotipo 1b con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o cirrosis compensada	97%
Grazoprevir más elbasvir con o sin ribavirina		12 semanas: genotipo 1a sin cirrosis o con cirrosis compensada VHC-ARN < 800,000 Ul/mL	97%
TIDAVITTIA		16 semanas: genotipo 1a sin cirrosis o con cirrosis compensada VHC-ARN > 800,000 UI/mL. Administrar con ribavirina	100%
Sofosbuvir más velpatasvir con o sin ribavirina	Todos	12 semanas: con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada	99%
Sofosbuvir más daclatasvir con o	Todos	12 semanas: con o sin tratamiento previo, sin cirrosis	97%
sin ribavirina		24 semanas: con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada. Administrar con ribavirina	96%
Glecaprevir más pibrentasvir	Todos	8 semanas: con o sin tratamiento previo, sin cirrosis 12 semanas: con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada	98%
Sofosbuvir más velpatasvir más voxilaprevir	Todos (rescate)	12 semanas: con cirrosis compensada	99%

Fuente: referencias 14 y 16.

la de estudios donde se excluyeron pacientes con consumo reciente de drogas. ¹⁸ Los datos preliminares del estudio ANCHOR acerca de la administración concomitante de buprenorfina con el tratamiento contra el VHC (sofosbuvirvelpatasvir) para mejorar el apego muestran que los pacientes que iniciaron buprenorfina durante el tratamiento tuvieron una disminución significativa de las conductas de consumo de drogas, así como adecuado apego al tratamiento. Con resultados aún preliminares, este estudio aporta que la administración de buprenorfina junto con los antivirales de acción directa puede proporcionar una oportunidad no solo para curar

el VHC, sino también para prevenir reinfección y tratar a personas en alto riesgo con trastornos por el consumo de opioides.¹⁹

Actualmente existen algunos estudios en curso para evaluar los regímenes de antivirales de acción directa entre personas con consumo reciente de drogas inyectables. Uno de ellos, SIMPLY, es un estudio abierto, multicéntrico (7 países), fase IV, cuyo objetivo es evaluar la eficacia del tratamiento con sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) una vez al día durante 12 semanas, en pacientes con genotipos 1 a 6. Hasta el momento, 100 de 103 participantes

(97%) terminaron el tratamiento y 97 de 103 (94%) lograron la respuesta viral sostenida. 12,20

En la actualidad consideramos que los países como el nuestro se benefician de implementar los esquemas pangenotípicos como tratamientos de primera línea para todos los pacientes con infección por VHC: sofosbuvir-velpatasvir y glecaprevir-pibrentasvir (GP). El esquema de una sola dosis diaria de sofosbuvir-velpatasvir se administrará durante 12 semanas y en caso de cirrosis descompensada se agregará ribavirina. El esquema de glecaprevir-pibrentasvir será por 8 semanas en pacientes no cirróticos y por 12 semanas en pacientes cirróticos compensados o con insuficiencia renal.²¹ Entre las ventajas de estos esquemas está su simplicidad en la aplicación y pocos efectos secundarios, esto implica que no se requiera un especialista para ofrecer el tratamiento y pueda incluirse a los médicos familiares, dando lugar a mayor detección y mayor número de pacientes tratados en gran parte del país con tasas de respuesta viral sostenida mayores del 90%.

En pacientes con cirrosis y antecedente de consumo de drogas inyectables debe considerarse el trasplante hepático como una opción terapéutica, sin consumo activo. El consumo activo de drogas se considera una contraindicación por múltiples razones, entre las principales está el abandono terapéutico. Sin embargo, los pacientes opiáceos-dependientes abstinentes en tratamiento estable con metadona suelen ser susceptibles de recibir un trasplante por sus bajas tasas de recaída.¹⁷ En Estados Unidos en una tercera parte de los centros de trasplante se requiere la suspensión del tratamiento con metadona antes de ser incluido en la lista de espera.²²

REINFECCIÓN

El riesgo de reinfección por VHC es significativamente mayor en personas previamente tratadas por infección crónica que mantienen un comportamiento de riesgo, como el consumo de drogas inyectables, reportándose una incidencia de reinfección del 0 al 33%.23 La reinfección a 5 años es menor en pacientes en bajo riesgo, posteriormente en pacientes consumidores de drogas o prisioneros, y la mayor tasa de reinfección se reporta en los pacientes coinfectados con VIH. Una de las estrategias que se proponen para disminuir la reinfección en los grupos en alto riesgo es sospecharla y tener acceso rápido a la reducción de daño e implementar tratamiento a contactos cercanos del caso. Además, en los usuarios activos de drogas invectables para vigilar la reinfección debe realizarse al menos una prueba anual de VHC-ARN. Este grupo de enfermos deberán recibir material de inyección estéril y acceso a terapia de sustitución de opiáceos como parte de los programas integrales de reducción de daños, incluso en cárceles. Debe aconsejarse a estos pacientes la abstención del consumo de alcohol y marihuana. El retratamiento debe estar disponible si se identifica la reinfección, sin estigmas ni discriminación. 14,15

FUTURO: TRASPLANTE DE ÓRGANOS DE DONANTES FALLECIDOS POR SOBREDOSIS

Las muertes por sobredosis se han triplicado en los últimos 15 años en todo el mundo, los adultos jóvenes son los más afectados. Al mismo tiempo existe escasez de donantes de órganos para trasplante, y se sabe que el riesgo de muerte mientras se está en la lista de espera es mayor que la posibilidad de recibir un órgano. Actualmente todos los trasplantes proporcionan mejoría de la supervivencia, los mejores resultados se observan con donantes jóvenes. Las personas que fallecen por sobredosis a menudo experimentan muerte cerebral anóxica y tienen pocas comorbilidades, por tanto, sus órganos podrían ser de gran utilidad, a pesar de que estos donadores se consideran con



riesgo aumentado de infecciones.²⁴ En Estados Unidos se llevó a cabo un estudio basado en el registro nacional en relación con los donantes que fallecieron por sobredosis y se analizaron los resultados de los receptores de esos órganos. Del total de 138,565 donantes fallecidos y 337,934 receptores de órgano sólido, se observó un aumento en los donadores fallecidos por sobredosis de 149 casos en el año 2000 a 3533 en 2016. La supervivencia del receptor y del injerto fueron equivalentes o mejores que los receptores de órganos de donantes óptimos. En este grupo de donantes se encontró que hasta el 18.3% tenían infección por VHC. Se observó que con estos donantes la espera en la lista de trasplante se reduce significativamente y con resultados similares a aquéllos con VHC negativo.²⁴ A pesar de esto, los órganos VHC+ continúan descartándose. Los antivirales de acción directa son ahora una opción para receptores de trasplante de donadores VHC+.25 Hace poco se evaluó el costo-efectividad de trasplantar injertos de donadores VHC+ a receptores VHC- administrando esquemas preventivos con antivirales de acción directa, basado en un modelo matemático adaptado para simular un ensayo virtual de pacientes con VHC- en lista de espera. Se evaluó el efecto clínico y económico en pacientes dispuestos a aceptar un órgano VHC- vs aceptar órganos (VHC+ o VHC-); los pacientes con injertos VHC+ recibieron 12 semanas de tratamiento preventivo con antivirales de acción directa. Se observó que en pacientes con MELD > 22 (Model for End-Stage Liver Disease) que aceptaron cualquier injerto, frente a la espera de solo hígados VHC-, la estrategia fue rentable con una eficacia en función de los costos de \$56,100 a \$91,700/ año de vida ajustado por calidad de vida. En pacientes con MELD de 28 aceptar cualquier hígado fue rentable con aumento de la relación costo-efectividad de \$62,600/año de vida ajustado por calidad. Por lo que concluyeron que, con este modelo matemático, utilizar injertos

VHC+ con terapia preventiva con antivirales de acción directa es una estrategia adecuada que podría mejorar los resultados de salud. Sin embargo, se requieren estudios adicionales que evalúen más a fondo los resultados clínicos en estos órganos considerados de alto riesgo y, además, debe haber disponibilidad de los esquemas con antivirales de acción directa.²⁶

En México el trasplante hepático ha ido en aumento durante los últimos 6 años; de acuerdo con el reporte del Centro Nacional de Trasplante (CENATRA), el número de trasplantes hepáticos por año es de 150 a 243.²⁷

México ocupa el lugar 51 en trasplantes hepáticos. La disponibilidad de órganos continúa siendo relativamente baja, un alto porcentaje de pacientes enfermos fallece antes de entrar o durante la lista de espera, por tanto, es importante incrementar la reserva de donantes; actualmente en México la cifra de donantes es baja en comparación con otros países; el número de donantes por millón de habitantes es de 4.06.28

CONCLUSIONES

La prevalencia del consumo de drogas inyectables es menor en comparación con otro tipo de sustancias, pero los problemas de salud asociados con estas drogas son muy graves. La infección por VHC en personas consumidoras de drogas inyectables es alta y las principales consecuencias son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular. Los programas de detección rápida en lugares de riesgo son una excelente opción para la prevención mundial del VHC y actualmente el tratamiento con los antivirales de acción directa se considera para todas las poblaciones, incluyendo las de alto riesgo, como los consumidores de drogas inyectables con una curación cercana al 100%. Por último, los avances en salud en nuestro país han permitido que actualmente se disponga de tratamiento contra el VHC dentro del sector público, con esto el acceso a toda la población es posible.

Se recomienda una vigilancia cercana y en los que sea necesario dar apoyo multidisciplinario intensivo. La incidencia de reinfección y transmisión es mayor en los pacientes que continúan consumiendo drogas inyectables.

REFERENCIAS

- Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2 (3): 161-176. https://doi. org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- Mercadillo RE, Enciso F. Cuadernos de Trabajo del Monitor del Programa de Política de Drogas 23. 1ª ed. 2017. www. politicadedrogas.org; www.cide.edu.
- Guía para comenzar y gestionar programas de intercambio de agujas y jeringas. Organización Mundial de la Salud, Departamento de VIH/SIDA. Organización Mundial de la Salud, 2013.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. Villatoro-Velázquez JA, Resendiz-Escobar E, Mujica-Salazar A, Bretón-Cirett M, Cañas-Martínes V, Soto-Hernández I, Fregoso-Ito D, Fleiz-Bautista C, Medina-Mora ME, Gutiérrez-Reyes J, Franco-Nuñez A, Romero-Martínez M, Mendoza-Alavarado L. Ciudad de México: INPRFM 2017.
- Miller AC, Polgreen PM. Many opportunities to record, diagnose, or treat injection drug-related infections are missed: A population-based cohort study of inpatient and emergency department settings. Clin Infect Dis 2018; 52242 (Xx): 1-10. https://doi.org/10.1093/cid/ciy632.
- Magis-Rodríguez C, García-Sánchez JA, Marín-Navarrete R. Harm reduction among people who inject drugs in Mexico. Salud Mental 2018; 41 (4): 153-156. https://doi. org/10.17711/SM.0185-3325.2018.023.
- Marisol Valenzuela-Lara. Estimación de seroprevalencia de anticuerpos anti-VHC en personas con VIH de entre 20 y 49 años de edad en tratamiento antirretroviral en la Secretaría de Salud. Boletín Atención Integral de Persona con VIH 2017; 3 (1).
- Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis 2016; 16 (12): 1385-1398. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30325-5.

- White EF, Garfein RS, Brouwer KC, et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. Salud Publica Mex 2007; 49: 165-72.
- Liang TJ, Ward JW. Hepatitis C in injection-drug users A hidden danger of the opioid epidemic. N Engl J Med 2018; 378 (13): 1169-1171. doi: 10.1056/NEJMp1716871.
- Guía para comenzar y gestionar programas de intercambio de agujas y jeringas. Organización Mundial de la Salud, Departamento de VIH/ SIDA. Organización Mundial de la Salud 2013.
- Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Hansdottir I, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C viremia among people who inject drugs during 2nd year of the Treatment as Prevention (TraP HepC) program in Iceland. J Hepatol 2018; 68 (Supplement 1): S52. http://dx.doi.org/10.1016/ S0168-8278(18)30325-8.
- Poo-Ramírez JL, Borjas-Almaguer OD, Kershenobich-Stalnikowitz D, Marín-López E, Flores-Calderón J, Trejo-Estrada R, González-Huezo MS. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. Rev Gastroenterol México 2018; 83 (3): 275-324. https://doi.org/10.1016/j. rgmx.2017.11.001.
- Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Wedemeyer H. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 6 9 (2): 461-511. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Actualización de la guía para la hepatitis C 2018: recomendaciones de AASLD-IDSA para probar, controlar y tratar la infección por el virus de la hepatitis C. Enfermedades Infecciosas Clínicas 2018; 67 (10): 1477-1492.
- Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, Chávez-Tapia N, Flores-Gaxiola A. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. Rev Gastroenterol Méx 2018; 83 (3): 275-324. DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.11.001.
- Bruneau J, Dalgard O, Grebely J, Bruggmann P, Litwin A, Dore GJ, Backmund M. Contradictory advice for people who inject drugs in the 2016 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol 2017; 66 (5): 1101-1103. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.028.
- Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. HCV cure and reinfection among people with HIV/HCV coinfection and people who inject drugs. Current HIV/ AIDS Rep 2017; 14 (3): 110-121. https://doi.org/10.1007/ s11904-017-0358-8.
- Mathur P, Kattakuzhy S, Rosenthal E, Masur H, Nussdorf L, Kottilil S, Chaudhury C. Collocation of Buprenorphine with HCV treatment to improve adherence and reduce harm in PWID with HCV: Preliminary data from the ANCHOR study. J Hepatol 2018; 68: S51. https://doi.org/10.1016/ s0168-8278(18)30322-2.
- Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Dore GJ. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent



- injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3 (3): 153-161. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30404-1.
- 21. Valdez-Hernández P, Rodríguez-Aguilar EF, Páez-Zayas VM, Lizárraga-Gómez E, García-Juárez I. Propuesta de un esquema simple de antivirales de acción directa para tratamiento de VHC en un sistema de salud público con bajo presupuesto. Salud Publica Mex 2018; 60 (6): 738-740. https://doi.org/10.21149/9492.
- Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, Forns X. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. J Hepatol 2016; 64 (2): 433-485.
- Hill A, Riley RD, Simmons B, Saleem J, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2016; 62 (6): 683-694. https:// doi.org/10.1093/cid/civ948.

- Goldberg DS, Blumberg E, McCauley M, Abt P, Levine M. Improving organ utilization to help overcome the tragedies of the opioid epidemic. Am J Transplant 2016; 16 (10): 2836-2841. https://doi.org/10.1111/ajt.13971.
- Segev DL, Sulkowski M, Bowring MG, Durand CM, Thomas AG, Desai NM, Kucirka LM. The drug overdose epidemic and deceased-donor transplantation in the United States. Ann Intern Med 2018; 168 (10): 702. https://doi.org/10.7326/m17-2451.
- Terrault N, Chhatwal J, Chung RT, Samur S, Kanwal F, Roberts MS, Ayer T. Cost effectiveness of transplanting HCV-infected livers into uninfected recipients with preemptive antiviral therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2018. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.042.
- Centro Nacional de Trasplantes. Reporte anual de donación y Trasplantes en México. http://cenatra.salud.gob.mx/ transparencia/trasplante estadisticas.html
- Mendoza-Sánchez F. Trasplante hepático en México. Rev Mex Trasplantes 2018; 7 (1): 25-30.

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.v38i4.4527

Criterios clínicos de muerte encefálica Clinical criteria of brain death.

Jacob García-Regalado, 1 José Juan Escoto-López2

Resumen

La muerte encefálica es un concepto muy conocido, pero poco comprendido. Un diagnóstico impreciso de muerte encefálica conlleva repercusiones médicas, sociales, jurídicas y personales, por ello, actualmente, se sugiere que sea un médico especialista con afinidad a la atención de pacientes críticos quien establezca el diagnóstico. El objetivo de este artículo es proveer una adecuada comprensión del diagnóstico clínico de muerte encefálica, con insistencia en la importancia de la exploración física en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Muerte encefálica; diagnóstico.

Abstract

Brain death is a known concept, but poorly understood. An inaccurate diagnosis of brain death provokes medical, social, juristic and personal consequences; therefore, it is suggested that a specialist physician should be on charge of the diagnosis. The objective of this review is to provide an adequate comprehension of the clinical diagnosis of brain death and make emphasis in the importance of clinical examination in these patients.

KEYWORDS: Brain death; Diagnosis.

¹ Departamento de medicina crítica. Hospital General de Zona núm. 21, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México.
² Departamento de Salud Mental. Psiquiatría, Hospital General Acámbaro Miguel Hidalgo, Acámbaro, Guanajuato, México.

Recibido: 14 de julio 2020 Aceptado: 2 de noviembre 2020

Correspondencia

Jacob García Regalado jgr71421@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

García-Regalado J, Escoto-López JJ. Criterios clínicos de muerte encefálica. Med Int Méx 2022; 38 (4): 868-876.



ANTECEDENTES

¿Qué es la muerte? Trazar una línea entre un paciente que ya ha fallecido y aquél que sigue vivo es más difícil de lo que podría pensarse. Antes de la medicina moderna, la idea de poder enterrar a pacientes aún con vida ha alimentado la imaginación de escritores famosos como Edgar Allan Poe en su obra "el entierro prematuro". Desafortunadamente, evidencia histórica hace pensar que, sin duda, algunas personas fueron enterradas de manera prematura.¹ Existen textos médicos que datan del siglo XIX que comentan la importancia que tiene declarar correctamente muerta a una persona, por la preocupación de un entierro prematuro.²

La definición de la muerte se ha vuelto más compleja. Durante mucho tiempo reconocida como el cese irreversible de las funciones cardiacas y pulmonares, ahora, el cese de la función cardiaca no puede tomarse como un signo inequívoco de muerte, ya que con las técnicas de circulación extracorpórea para cirugía cardiaca, reanimación cardiopulmonar y trasplante cardiaco, un paciente puede seguir viviendo largos periodos con el corazón detenido o, incluso, sin su propio corazón nativo.

Para la Real Academia Española, la muerte se define como "cesación o término de la vida", en una acepción más poética, la refiere como la "separación del cuerpo y el alma". En la actualidad hablar de muerte requiere referirse al cese irreversible del órgano que nos da identidad como seres humanos: el cerebro. Por ende, cabe recalcar que un diagnóstico impreciso de muerte encefálica conlleva repercusiones médicas, sociales, jurídicas y personales. El objetivo de esta revisión es presentar con la evidencia clínica más reciente la definición actual de muerte encefálica y los criterios clínicos requeridos para su diagnóstico adecuado.

DEFINICIÓN DE MUERTE ENCEFÁLICA

La definición actual de muerte encefálica (ME), y la más aceptada de manera internacional al menos, fue acuñada formalmente en 1995 y actualizada en 2010 por la Academia Americana de Neurología (AAN), definida como el cese irreversible de la función de todo el cerebro, incluyendo el tallo cerebral. Esta definición implica que una persona puede haber fallecido aun cuando su corazón y sus pulmones sigan funcionando, dicha situación resulta muy intuitiva para personas con adiestramiento médico, pero puede resultar muy traumática y confusa para los familiares de un paciente con muerte encefálica. El adecuado manejo de esta información puede ser muy útil en temas de trasplante de órganos. 6

¿Qué se requiere para establecer el diagnóstico de muerte encefálica?

La determinación del diagnóstico de muerte encefálica es un tema complejo por sus implicaciones éticas, sociales y legales. No existe un acuerdo internacional acerca de los requisitos necesarios para determinar que un paciente tiene muerte encefálica, por lo que la respuesta es diferente dependiendo del continente y del país en el que nos encontremos.

En México, la Ley General de Salud en su artículo 344 establece que: "Los signos clínicos de muerte encefálica deberán corroborarse por cualquiera de las siguientes pruebas: Electroencefalograma que demuestre ausencia total de actividad eléctrica, corroborado por un médico especialista, o cualquier otro estudio de gabinete que demuestre en forma documental la ausencia permanente de flujo encefálico arterial".

La actualización más reciente de la guía de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de México (CENETEC) recomienda

que la determinación de la muerte encefálica se realice utilizando los criterios clínicos de la AAN propuestos en 2010.⁷ Dichos criterios son clínicos y necesarios para poder determinar la muerte encefálica en un paciente, se validaron en 1995 y siguen siendo vigentes. La razón por la cual han superado la prueba del tiempo es muy simple e importante, y es que cuando se cumplen en pacientes adultos, no existen aún reportes de recuperación neurológica.⁵ Además de cumplir con los criterios clínicos, para declarar la muerte encefálica en territorio nacional mexicano debe recurrirse a una de las llamadas pruebas auxiliares confirmatorias.

¿Quién es el médico idóneo para establecer el diagnóstico de muerte encefálica?

Cualquier médico puede establecer el diagnóstico de muerte encefálica;⁵ sin embargo, se recomienda que sea un especialista con afinidad y adiestramiento en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos, se sugiere preferentemente que lo establezca un neurólogo, neurocirujano, intensivista, internista o urgenciólogo. Si ha sido adecuadamente entrenado, también se sugiere que lo establezca el médico coordinador hospitalario de donación de órganos.⁷

CRITERIOS CLÍNICOS DE MUERTE ENCEFÁLICA

En 1995, la AAN insistió en la necesidad de encontrar tres signos clínicos en todos los pacientes en quienes se sospeche muerte encefálica: estado de coma, ausencia de reflejos de tallo cerebral y apnea.⁸ Cualquier paciente que no cumpla con estos signos clínicos, NO tiene muerte encefálica. Estos criterios siguen vigentes y no han sido invalidados jamás. Como se mencionó anteriormente, aún no existen reportes de pacientes que muestren recuperación de la función cerebral después de haber cumplido estos criterios.⁵

Es importante tomar en cuenta algunos requisitos previos a la valoración clínica de un paciente con sospecha de muerte encefálica, ya que hay estados clínicos que simulan la muerte y es posible que hayan sido la causa por la que previamente se realizaron entierros prematuros. El clínico debe estar familiarizado con ellos antes de continuar con la sospecha y valoración de muerte encefálica en un paciente. Las condiciones clínicas que pueden simular la muerte son: síndrome de enclaustramiento (también conocido como síndrome de Montecristo por el personaje de la novela de Alejandro Dumas), enfermedades de la unión neuromuscular (por ejemplo síndrome de Guillain-Barré), hipotermia e intoxicación por múltiples drogas y medicamentos.9 Los principales medicamentos de uso médico hospitalario que deben tomarse en cuenta antes de sospechar muerte encefálica se enlistan en el Cuadro 1.

Antes de iniciar una exploración física intencionada al diagnóstico de muerte encefálica deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

- Establecer, en caso de que sea posible, la causa del estado de coma, lo que muchas veces puede saberse a través de la historia clínica, la exploración física y con estudios de imagen (tomografía computada, resonancia magnética, etc.).
- Excluir la existencia de algún fármaco que pudiera ser la causa del estado de coma, de manera ideal, debe descartarse con concentraciones séricas de los medicamentos a los que el paciente estuvo sometido; asimismo, si la historia clínica es concordante con antecedente de abuso de sustancias, debe descartarse su presencia en el organismo que pudiera ser la causa del estado de coma.
- Asegurarse de que no existe efecto de relajación muscular, una prueba de tren de cuatro es bastante útil en este aspecto.



Cuadro 1. Propiedades farmacocinéticas de medicamentos comúnmente prescritos en la unidad de cuidados intensivos que pueden alterar la exploración neurológica

Medicamento	Mecanismo de acción	Metabolismo	Vida media	Comentarios
Midazolam	Promueve la acción del GABA ¹⁸	Metabolismo hepático principalmente ¹⁸	1-4 horas ¹⁹	En pacientes cirróticos su vida media aumenta considerablemente. En pacientes con insuficiencia renal puede prolongarse su eliminación. La hipotermia disminuye su tasa de eliminación ¹⁹
Fenobarbital	Se unen a receptor GABA ²⁰	Metabolismo hepático principalmente ²⁰	2-7 días ⁹	Su eliminación es fundamentalmente renal ²⁰
Cisatracurio	Actúa a nivel de la unión neuromuscular. Es un antagonista competitivo de los receptores de acetilcolina ²¹	Síntesis de Hoffman	1-6 horas ²¹	Sus metabolitos disminuyen el umbral de crisis convulsivas, aunque es una complicación poco frecuente ²¹
Propofol	Modulación positiva de la función inhibitoria del GABA a través de sus receptores ²²	Hepático principalmente ²²	30-60 minutos ²²	La hipotermia disminuye su eliminación ¹⁹
Buprenorfina	Unión a receptores mu ²³	Hepático ²⁴	20-73 horas ²⁵	Es depresor del sistema respiratorio. Principalmente eliminado a través de heces fecales ²⁴
Fentanil	Unión a receptores mu ²⁶	Hepático ²⁶	219 minutos ²⁶	Es 50 a 100 veces más potente que la morfina. Puede provocar depresión respiratoria. Dosis acumulativas prolongan la sedación y la depresión respiratoria ²⁶

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

- Descartar la existencia de alteraciones en los electrólitos, en el equilibrio ácido base y que el paciente no tenga alteraciones endocrinológicas severas.
- Asegurarse de que el paciente no está en hipotermia.
- Mantener una presión arterial sistémica de al menos 100 mmHg.⁵

EXPLORACIÓN DEL ESTADO CLÍNICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE MUERTE ENCEFÁLICA

Describiremos cómo explorar los tres signos clínicos de muerte encefálica: estado de

coma, ausencia de reflejos de tallo y prueba de apnea.

Estado de coma

Los reflejos de respuesta a estímulos dolorosos en las extremidades y en la cara deben estar ausentes después de realizar presión en la región supraorbitaria, malar y en la articulación temporomandibular.^{7,10}

En esta parte de la exploración, debe tenerse cuidado con no confundir respuestas de tallo cerebral con otros reflejos espinales. El más famoso de ellos es el denominado "signo de Lázaro" (llamado así por el famoso personaje

bíblico resucitado por Jesucristo). El signo consiste en la flexión rápida de los brazos hacia el pecho del paciente, aducción de los hombros y en algunas ocasiones llevarse las manos debajo de la barbilla. Los brazos regresan a los costados del paciente en ocasiones de manera asimétrica. Estos movimientos se producen por varios minutos de hipoxia. 11. No es nada recomendable que los familiares estén presentes cuando se realiza una prueba da hipoxia al paciente.

Este tipo de reflejos en los pacientes con muerte encefálica son reflejos espinales, no indican actividad cerebral ni de tallo, 10,12 sin embargo, son poco conocidos y el médico que determina la muerte encefálica debe conocer su existencia y estar familiarizado con ellos.

Reflejos de tallo cerebral

Podemos dividirlos de la siguiente manera para su exploración física:

- a. Reflejos pupilares.
- b. Movimientos oculares.
- c. Respuesta motora facial.
- d. Reflejos faríngeos y traqueales.

Reflejos pupilares

No debe existir reflejo fotomotor directo ni consensuado, debe existir dilatación bilateral de las pupilas. Los pacientes con muerte encefálica usualmente tienen un diámetro pupilar de entre 4 y 6 mm. Debe tomarse en cuenta que traumatismos a la córnea o al globo ocular pueden producir pupilas no reactivas a la luz. En la historia clínica deben considerarse las anormalidades previas en el iris o efectos de cirugías.¹⁰

Existen algunos fármacos que pueden causar cambios en el tamaño de las pupilas, la atropina

aplicada en la pupila puede mantenerla dilatada y no reactiva a la luz durante varias horas. Si se aplica atropina vía sistémica, aun si es intravenosa, no parece tener una marcada influencia en la respuesta pupilar. Dosis elevadas de opiodes resultan en diámetro pupilar de 2-3 mm con escasa respuesta al reflejo pupilar. 14

Movimientos oculares

Deben valorarse dos reflejos, el oculocefálico y prueba de temperatura. Estos reflejos están ausentes en los pacientes con muerte encefálica.

Reflejo oculocefálico: se evoca con un rápido y vigoroso movimiento volteando la cabeza desde una posición media a 90 grados, primero hacia un lado y luego hacia el otro. Normalmente esto resulta en una desviación hacia el lado opuesto de los ojos donde se movió la cabeza; la apertura palpebral y los movimientos oculares verticales y horizontales deben estar abolidos en la muerte encefálica.^{8,10} Esta prueba no debe realizarse si se sospecha lesión en el cuello, especialmente en fracturas cervicales.

Algunos médicos llaman de manera poética a las pruebas de los movimientos oculares "ojos de muñeca".

Prueba de temperatura: consiste en no presentar desviación de los ojos posterior a irrigar 50 cc de agua fría dentro del pabellón auricular del paciente. Se debe esperar 5 minutos entre las pruebas de cada lado. Esta prueba no debe realizarse si ocurre ruptura timpánica, por lo que la membrana timpánica debe valorarse antes de hacerla.^{8,10}

Respuesta motora facial

Consiste en valorar el reflejo corneal y movimientos mandibulares o faciales (gesticulaciones) cuando se aplican puntos dolorosos. El reflejo



corneal puede lograrse tocando la córnea con un objeto romo y preferentemente estéril. Las gesticulaciones son evocadas presionando puntos de dolor, aplicando presión en el lecho ungueal, en los cóndilos de la articulación temporomandibular, el puente de la nariz o la región supraorbital.⁸

Reflejos faríngeos y traqueales

Debe explorarse el reflejo nauseoso y tusígeno. El reflejo nauseoso se explora colocando un abatelenguas en la faringe posterior. El reflejo tusígeno puede explorarse aspirando a través del tubo endotraqueal. En pacientes con muerte encefálica ambos reflejos deben estar ausentes.⁸

Prueba de apnea

Realizada de la manera correcta, la prueba de apnea es segura para el paciente y, en caso de mostrar deterioro clínico, la prueba debe detenerse. La razón por lo cual el paciente no pierde saturación, pero sí manifiesta hipercapnia es porque la cánula de oxígeno a flujo libre insertada en la carina promueve la oxigenación de la sangre (el oxígeno entra a la sangre por difusión), pero al no haber movimientos respiratorios, el resultado es hipercapnia sin hipoxemia.

No existe un acuerdo universal acerca de cómo realizar la prueba de apnea,⁵ por lo que describimos la prueba utilizada por la AAN en 1995.

- Desconectar al paciente del ventilador.
- Administrar flujo de oxígeno continuo al 100% a razón de 6 L/min, preferentemente colocar una cánula de oxígeno a nivel de la carina.
- Observar atentamente el tórax del paciente, si ocurren respiraciones, es más posible que ocurran al inicio de la prueba, los movimientos que semejan respiraciones pueden ser un reflejo espinal y son más

frecuentes al final de la prueba, si se tiene duda, puede colocarse un espirómetro, solo las respiraciones verdaderas logran un volumen corriente adecuado.

- Después de 8 minutos, tomar una gasometría para medir presión de oxígeno (PO₂) y presión de dióxido de carbono (PCO₂), se debe de volver a conectar el ventilador al paciente.
- Si no se observaron movimientos respiratorios y se obtiene un PCO₂ de 60 mmHg o si se eleva 20 mmHg por encima del valor basal del paciente, la prueba se considera positiva.
- Si no se observan movimientos respiratorios, pero el PCO₂ es menor de 60 mmHg o no se eleva a más de 20 mmHg por encima del valor basal del paciente, y no ocurren arritmias o hipotensión, puede repetirse la prueba, ahora con 10 minutos de apnea.
- Si se observa disminución de la presión arterial sistólica a menos de 90 mmHg, la oximetría de pulso indica desaturación severa u ocurren arritmias cardiacas, debe tomarse la gasometría en ese momento y reconectar al paciente al ventilador.8

En ocasiones es complicada la obtención de una gasometría arterial, por lo que en caso de ser posible, es recomendable tener una línea arterial que facilite la toma de la muestra cuando concluya el tiempo de la prueba.

Un algoritmo propuesto para la realización de prueba de apnea se muestra en la **Figura 1**.

¿Por qué la prueba de apnea toma como punto de corte 60 mmHg de PCO₂?

Se desconoce a qué nivel de PCO₂ arterial los quimiorreceptores del centro respiratorio

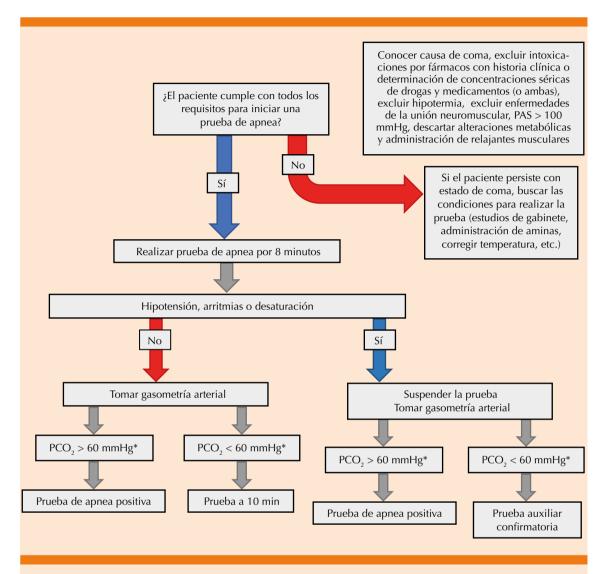


Figura 1. Algoritmo auxiliar para la realización de la prueba de apnea.

PCO₃: presión de dióxido de carbono; mmHg: milímetros de mercurio; min: minutos.

son estimulados al máximo en pacientes con daño del tallo cerebral. Los niveles tomados en cuenta para la prueba de apnea derivan de un pequeño número de pacientes que tuvo esfuerzos respiratorios después de la inducción de hipercapnia, pero que cumplieron los otros criterios para el diagnóstico clínico de muerte encefálica. 15 Cuando la AAN describió

la prueba de apnea en 1995, conservó ese punto de corte por las guías publicadas en ese mismo año en la revista JAMA, quienes consideraban que 60 mmHg de PCO₂ es el máximo estímulo para el tallo cerebral para provocar la respiración. El punto de corte de 60 mmHg se conserva aún en las guías de práctica clínica mexicanas.

 $^{^*}$ La elevación de 20 mmHg de ${
m PCO}_2$ por arriba del valor basal del paciente también se considera una prueba positiva.



Si el diagnóstico es inminentemente clínico ¿es necesario realizar pruebas auxiliares confirmatorias? y ¿cuál de ellas es la mejor?

En México sí. Además de la determinación clínica debe realizarse una prueba auxiliar diagnóstica.⁷ La AAN refiere que las pruebas auxiliares confirmatorias pueden usarse cuando existe incertidumbre en la confiabilidad de la exploración neurológica o la prueba de apnea no puede realizarse, también menciona que en adultos, las pruebas auxiliares confirmatorias no son necesarias para el diagnóstico clínico de muerte encefálica y que no pueden reemplazar a una exploración neurológica adecuada.⁵

Idealmente una prueba auxiliar diagnóstica de muerte encefálica debería reunir las siguientes características: no tener falsos positivos, ser lo suficientemente buena para establecer por sí misma el diagnóstico de muerte encefálica, no ser susceptible de cambios en su interpretación debido a factores de confusión (por ejemplo, efectos farmacológicos o alteraciones metabólicas), ser estandarizada, fácilmente disponible, segura y de fácil aplicación. Desafortunadamente no hay una prueba ideal que reúna todas las características anteriores.

Es importante observar que, en ocasiones, la prueba de apnea no será concluyente y en el momento en el que se realiza el paciente puede mostrar arritmias, desaturación o hipotensión arterial; es esos casos, la guía de práctica clínica de México recomienda la realización de pruebas auxiliares confirmatorias, solo sugiere realizar uno de los siguientes:

- Electroencefalograma.
- Angiografía por tomografía computada.
- Angiografía cerebral de 4 vasos.
- Doppler transcraneal.

- Gammagrama cerebral.
- Angiorresonancia cerebral.

La guía de práctica clínica de México sugiere que se realicen los estudios con la jerarquía mencionada; sin embargo, refiere que cualquiera de los anteriores es suficiente para determinar el diagnóstico de muerte encefálica. No obstante, tener una prueba de apnea indeterminada es indicación de volver a tomar en cuenta todos los posibles diagnósticos diferenciales de muerte encefálica.⁷ Se encuentra más allá del objetivo de esta revisión describir las pruebas auxiliares confirmatorias de muerte encefálica, cabe simplemente mencionar que todas ellas son apoyo en la corroboración del diagnóstico, y que su interpretación adecuada requiere conocimiento amplio de la prueba utilizada.

CONCLUSIONES

La determinación de la muerte encefálica no es sencilla. La determinación de la muerte encefálica es clínica. Los estudios de gabinete en el estudio de muerte encefálica son auxiliares diagnósticos y se requiere el conocimiento de los mismos. A pesar del gran desarrollo tecnológico de nuestros tiempos, la clínica sigue teniendo un lugar muy importante en la práctica médica, algunos diagnósticos aún requieren una extensa y muy acertada exploración física y encontrar a los médicos a la cabecera de la cama de sus enfermos, la muerte es uno de ellos.

REFERENCIAS

- Bondeson J. Buried Alive: The terrifying history of our most primal fear. New York: W.W. Norton & Co.; 2001.
- Bouchut E. Traité des signes de la mort et des moyens de ne pas être enterré vivant. Libraire de l'académie nationale de médecine. Paris: Baillière; 1874.
- Asale R. muerte | Diccionario de la lengua española [Internet]. Edición del Tricentenario. 2020 [cited 13 May 2020]. Available from: https://dle.rae.es/muerte.

- Saran J, Padubidri J. Brain stem death an overview. Med Leg J 2019; 87: 18-20. doi: 10.1177/0025817218822008.
- Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults (Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology). Neurology 2010; 74: 1911-1918. doi: 10.1212/ WNL.0b013e3181e242a8.
- Garcia S, Sauri S, Meza E, Villagómez A. Muerte cerebral. Diagnóstico oportuno y axiomático de una pérdida neurológica definitiva. Med Int Mex 2012; 28: 585-597.
- Diagnóstico de muerte encefálica y manejo del potencial donante de órganos. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2019 Consultada el 10 de febrero de 2020.
- The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). Neurology 1995; 45: 1012-1014. doi: 10.1212/wnl.45.5.1012.
- Spinello I. Brain Death Determination. J Intensive Care Med 2013; 30: 326-337. doi: 10.1177/0885066613511053.
- Wijdicks EFM. Determining brain death in adults. Neurology 1995; 45: 003-1011. doi: 10.1212/wnl.45.5.1003.
- Ropper AH. Unusual spontaneous movements in braindead patients. Neurology 1984; 34: 1089-1092. doi: 10.1212/ wnl.34.8.1089.
- Ivan LP. Spinal reflexes in cerebral death. Neurology 1973;
 650-2. doi: 10.1212/wnl.23.6.650.
- Goetting MG, Contreras E. Systemic atropine administration during cardiac arrest does not cause fixed and dilated pupils. Ann Emerg Med 1991; 20: 55-57. doi: 10.1016/ s0196-0644(05)81119-9.
- Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. Anesthesiology 2014; 121: 1037-1044. doi: 10.1097/ ALN.000000000000384.
- Ropper AH, Kennedy SK, Russell L. Apnea testing in the diagnosis of brain death: clinical and physiological observations. J Neurosurg 1981; 55: 942-946. doi: 10.3171/ jns.1981.55.6.0942.

- 16. Guidelines for the determination of death: report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 1981; 246: 2184-2186.
- Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. Can J Anaesth 2006; 53: 620-7. doi: 10.1007/ BF03021855
- Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. Palliat Care Soc Pract 2020; 14: 263235241989552. doi: 10.1177/2632352419895527
- Anderson KB, Poloyac SM. Therapeutic Hypothermia: Implications on drug therapy. INTECH, access mayo 18, 2020, http://dx.doi.org/10.5772/52667.
- Morales M, Martínez Torres M, Pérez N, Díaz I, Alfonso A. Intoxicación por barbitúricos, una mirada toxicológica. Horizonte Sanitario 2019; 18: 111-118. DOI: 10.19136/hs.a18n2.2418.
- Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. Minerva Anestesiol 2015; 81: 450-60.
- Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. Curr Med Chem 2000; 7: 249-71. doi: 10.2174/0929867003375335.
- Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: A unique drug with complex pharmacology. Curr Neuropharmacol 2002; 2: 395-402. doi: 10.2174/1570159043359477.
- Moody DE, Fang WB, Lin SN, Weyant DM, Strom SC, Omiecinski CJ. Effect of rifampin and nelfinavir on the metabolism of methadone and buprenorphine in primary cultures of human hepatocytes. Drug Metabol Dispos 2009; 37: 2323-9. doi: 10.1124/dmd.109.028605.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Buprenorphine, CID=644073, https://pubchem. ncbi.nlm.nih.gov/compound/Buprenorphine (accessed on May 19, 2020).
- Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. Drug Alcohol Depend 2017; 171: 107-116. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4869

Síndrome de liberación de citocinas en infección por COVID-19 y administración de tocilizumab como opción terapéutica

Cytokine release syndrome in infection due to COVID-19 and administration of tocilizumab as therapeutic option.

Mónica Prado-Rodríguez, Yovani Robles-Abarca, Brenda Lizette González-Rocha, Fernando Soler-Delgado, César Manuel Esquivel-Victoria, Suria E Loza-Jalil

Resumen

La pandemia derivada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha afectado a más de 200 países, ocasionando cerca de 10 millones de casos confirmados y 508,000 muertes. El espectro de la enfermedad varía desde casos leves de neumonía hasta el estado crítico que puede poner en peligro la vida, en especial en los pacientes que manifiestan el síndrome de liberación de citocinas. Éste se caracteriza por disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax que en ocasiones requiere ventilación mecánica; en términos clínicos, los pacientes con síndrome de liberación de citocinas pueden cursar con hipotensión, fiebre elevada, estado de choque con requerimiento de vasopresor, daño vascular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple. Entre los parámetros de laboratorio que destacan en los pacientes con síndrome de liberación de citocinas están las citopenias, elevación de citocinas, incremento en las enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de coagulación y aumento en la proteína C reactiva. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante antagonista del receptor de IL-6 que se ha prescrito en forma exitosa en pacientes con este síndrome. El enfoque orientado hacia el bloqueo de citocinas para contrarrestar la hiperinflamación observada en COVID-19 representa una oportunidad terapéutica. En esta revisión se proponen algunos criterios para la administración de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome de liberación de citocinas.

PALABRAS CLAVE: Tocilizumab; síndrome de liberación de citocinas; COVID-19; infección por SARS-CoV-2.

Abstract

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), causing of coronavirus disease 2019 (COVID-19), is resulting in a worldwide pandemic and has affected more than 200 countries, leading in more than 10 million cases with 508,000 confirmed deaths. The disease spectrum is wide from mild symptoms to severe pneumonia, and some critical conditions be able to produce life-threatening complications, particularly in patients with cytokine release syndrome. This is characterized by dyspnea, hypoxemia and bilateral lung infiltrates on chest radiographic imaging, in case of disease progression invasive mechanical ventilation is needed. The clinical presentation includes hypotension, fever, septic shock with vasopressor therapy, endothelial injury, disseminated intravascular coagulation and multi-organic failure. The most relevant paraclinical parameters associated to cytokine release syndrome are cytopenias, elevated levels of inflammatory cytokines, transaminasemia, coagulation abnormalities and increment in C-reactive protein

Servicio de Infectología, UMAE, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 26 de agosto 2020 Aceptado: 1 de marzo 2021

Correspondencia

Suria E Loza Jalil suria loza@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Prado-Rodríguez M, Robles-Abarca Y, González-Rocha BL, Soler-Delgado F, Esquivel-Victoria CM, Loza-Jalil SE. Med Int Méx 2022; 38 (4): 877-886.

www.medicinainterna.org.mx

values. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor (IL-6r), it has been successful administrated in cytokine release syndrome. We propose the blockage with tocilizumab in patients who fulfilled the clinical criteria of cytokine release syndrome based on the literature review as a therapeutic target for COVID-19 infection.

KEYWORDS: Tocilizumab; Cytokine release syndrome; COVID-19; SARS-CoV-2.

EPIDEMIOLOGÍA

En diciembre de 2019 se reportó un brote de un nuevo coronavirus en la provincia de Hubei en China.¹ El nombre oficial de este nuevo coronavirus es síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por sus similitudes con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-1) informado por primera vez en 2003 y con el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV en 2012), que pertenecen al género betacoronavirus.¹

La pandemia derivada de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha causado un incremento súbito significativo en las hospitalizaciones por neumonía con insuficiencia orgánica múltiple.² La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o causar un amplio espectro de síntomas que pueden poner en peligro la vida.² Al 1 de julio de 2020 la infección por SARS-CoV-2 ha afectado a más de 200 países, resultando en cerca de 10 millones de casos confirmados y 508,000 muertes.²

Esta revisión muestra la evidencia actual del síndrome de liberación de citocinas asociado con la infección por SARS-CoV-2 y la utilidad de tocilizumab en los casos moderados y graves.

SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS

Las citocinas engloban una amplia categoría de proteínas relativamente pequeñas (< 40 kDa) que son producidas y liberadas con el objetivo final de la señalización celular.³ Las citocinas se dividen en diferentes categorías que incluyen a las interleucinas, quimiocinas, interferones, factor de necrosis tumoral y factores de crecimiento.³ Las interleucinas representan el grupo de citocinas liberadas durante procesos infecciosos y aquéllas con propiedades proinflamatorias se han relacionado con activación celular, daño tisular y necrosis.³

El síndrome de liberación de citocinas es una respuesta inflamatoria sistémica que se manifiesta clínicamente cuando un gran número de linfocitos T, linfocitos B, células natural killer, macrófagos, células dendríticas y monocitos son activados liberando citocinas inflamatorias.⁴ La IL-6 es una citocina pleiotrópica que representa el mediador central de la toxicidad en el síndrome de liberación de citocinas, por lo que concentraciones elevadas hacen más factible el inicio de la cascada de señalización proinflamatoria mediada por esta interleucina.⁴ Debido a lo anterior, las concentraciones séricas de citocinas (IL-6) pueden utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico y potencial estratificación



de la gravedad del síndrome de liberación de citocinas.⁴ Cuadro 1

El síndrome de liberación de citocinas puede manifestarse desde síntomas leves parecidos a los del resfriado común hasta manifestaciones graves que exceden la respuesta inflamatoria, lo que puede progresar hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda, caracterizado por disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax que en ocasiones requiere ventilación mecánica.5 En términos clínicos, los pacientes con síndrome de liberación de citocinas pueden cursar con hipotensión, fiebre elevada, estado de choque con requerimiento de vasopresor, daño vascular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple.⁵ Entre los parámetros de laboratorio que destacan en los pacientes con síndrome de liberación de citocinas están las citopenias, elevación de citocinas, incremento en las enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de coagulación y aumento en la proteína C reactiva.⁵

ESTRUCTURA VIRAL

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus que

fue identificado a finales de 2019 como agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).⁶ Es un virus ARN de cadena sencilla envuelto que se cree fue transmitido hacia los humanos a través del murciélago o pangolín.⁶

TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, se transmite principalmente por vía respiratoria mediante gotitas y posiblemente por la vía fecal-oral, aunque esta última no se ha probado; teniendo un periodo de incubación aproximado de 4 a 5 días antes del inicio de los síntomas y cerca del 97.5% de los pacientes manifiestan síntomas dentro de los 11.5 días de la infección.⁷

Al ingresar a la vía aérea superior mediante la mucosa nasal, el SARS-CoV-2 infecta las células del epitelio alveolar, principalmente a los neumocitos tipo II a través del receptor ACE2 con la posterior destrucción del epitelio celular e incremento de la permeabilidad, permitiendo la liberación del virus.⁸ Posteriormente el virus activa la respuesta innata, macrófagos y la liberación de un amplio número de citocinas y quimiocinas, que incluyen la IL-6 para contrarrestar al virus.⁸

Cuadro 1. Sistema de clasificación del síndrome de liberación de citocinas

Grado	Toxicidad
1	Síntomas que no ponen en peligro la vida y solo requieren tratamiento sintomático (ejemplo: fiebre, náusea, cefalea, mialgias y malestar general)
2	Síntomas que ameritan intervención moderada Requerimiento de oxígeno < 40% o Hipotensión que responde a líquidos o dosis bajas de un vasopresor o Toxicidad de un órgano grado 2
3	Síntomas que ameritan intervención agresiva Requerimiento de oxígeno ≥ 40% o Hipotensión que requiere dosis altas de un vasopresor o múltiples vasopresores o Toxicidad de un órgano grado 3 o transaminasemia
4	Síntomas que ponen en peligro la vida Requerimiento de ventilación mecánica Toxicidad de un órgano grado 4 (excepto transaminasemia)
5	Muerte

Adaptado de la referencia 4.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda observado en infección por COVID-19 severa conlleva a insuficiencia respiratoria aguda y, aunada a la gran liberación de citocinas por parte del sistema inmunológico en respuesta a la infección viral, infecciones sobreagregadas o ambas pueden culminar en una tormenta de citocinas y síntomas de sepsis ocasionando muerte en el 28% de los casos de COVID-19 fatal.⁷ Esta condición de inflamación desproporcionada puede provocar insuficiencia orgánica múltiple, especialmente a nivel cardiaco, hepático y renal.⁷

A nivel pulmonar se han propuesto diferentes patrones de manifestación de la neumonía por COVID-19 con base en la interacción de tres factores importantes: 1) gravedad de la infección, respuesta del huésped, reserva fisiológica y comorbilidades; 2) respuesta ventilatoria del paciente ante la hipoxemia y 3) tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la atención en el hospital.9 La interacción de estos factores conlleva a la aparición de un espectro de enfermedad con base en dos fenotipos principales: tipo L y tipo H.9 El fenotipo L se caracteriza por tener menor distensibilidad, tasas de ventilación/perfusión, peso pulmonar y capacidad de reclutamiento, a diferencia del fenotipo H que muestra elevada distensibilidad, cortocircuito de izquierda a derecha, peso pulmonar y gran capacidad de reclutamiento.9 Lo anterior puede orientar sobre el tipo de maniobras a considerar en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

DIAGNÓSTICO

En el arsenal diagnóstico por imagen están la radiografía de tórax y la tomografía. Es importante considerar que muchos pacientes pueden tener imágenes normales al inicio de la manifestación.⁶ En el caso de la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados en parche de predominio en la periferia en forma bilateral.⁶

Wong y colaboradores propusieron un índice de severidad radiológica de COVID-19 basado en el Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE).10 Esta escala va de 0 a 8 puntos según la extensión radiológica de la afección pulmonar, en donde cada pulmón se puntúa de 0 a 4 con base en el porcentaje de extensión de los infiltrados u opacidades en vidrio deslustrado: menos del 25%: un punto, 25-50%: 2 puntos, 50-75%: 3 puntos y más del 75%: 4 puntos.10 De esta manera, al obtener la puntuación total (ambos pulmones) puede clasificarse radiológicamente en: normal 0, leve 1-2, moderada 3-6 y severa > 6.10 En la tomografía computada de tórax los hallazgos pueden ser infiltrados en vidrio deslustrado bilateral, zonas en empedrado y consolidación.6

Por tanto, resulta imperativo comprender el fenotipo clínico que permita distinguir entre la fase de respuesta viral y la fase de respuesta inflamatoria del huésped. ¹¹ Siddiqi y colaboradores proponen un sistema de clasificación para la progresión de infección por COVID-19 que consta de tres estadios caracterizados por hallazgos clínicos y respuesta al tratamiento: estadio I (leve) que corresponde a infección temprana con fase de replicación viral; estadio II (moderado) con daño pulmonar con subdivisión (IIa) sin hipoxia y (IIb) con hipoxia; estadio III (grave) que cursa con hiperinflamación sistémica. ¹¹

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (LHH) es un síndrome caracterizado por hipercitocinemia descontrolada acompañada de insuficiencia orgánica múltiple que en adultos con frecuencia es desencadenada por infecciones virales y puede ocurrir en el 3.7 al 4.3% de los pacientes con sepsis; entre las características cardinales de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria se incluyen: fiebre constante, citopenias, hiperferritinemia y afección pulmonar, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda en el 50% de los pacientes.¹²



La infección grave por COVID-19 se asocia con un perfil de citocinas semejante al observado en linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, caracterizado por incremento en interleucinas, factor estimulante de colonias, interferón γ , factor de necrosis tumoral α , entre otros, por lo que todos los pacientes con COVID-19 grave deben ser evaluados en busca de hiperinflamación mediante parámetros bioquímicos de laboratorio y el puntaje obtenido del HScore (síndrome hemofagocítico reactivo que se muestra en el **Cuadro 2**). 12,13

Un HScore mayor de 169 tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 86% para linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (la biopsia de médula ósea no resulta indispensable para el diagnóstico), lo anterior con la finalidad de identificar a los pacientes con tormenta de citocinas en quienes la inmunosupresión, como el bloqueo selectivo de citocinas, podría reducir la mortalidad.¹²

Para evaluar la importancia de las citocinas en condiciones patológicas, es necesario establecer un rango fisiológico de estas moléculas en personas sanas. ¹⁴ Kleiner y colaboradores llevaron a cabo un estudio con el objetivo de establecer guías de referencia de la producción de citocinas entre personas sanas con base en diferentes grupos de edad, reportando en general valores menores de 5 pg/mL (por debajo del límite inferior de detección). ¹⁴

Un metanálisis con un total de 9 estudios efectuado en China incluyó 1426 pacientes (mediana de edad: 53 ± 6.4 años, 46% mujeres) con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, definió los casos severos de COVID-19 como aquéllos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (frecuencia respiratoria > 30/min, saturación $O_2 < 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg), con necesidad de ingreso a UCI o desenlace fatal. ¹⁵

Cuadro 2. HScore de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria mediante parámetros clínicos

	Número de puntos			
Temperatura				
< 38.4°C	0			
38.4-39.4°C	33			
> 39.4°C	49			
Visceromegalia				
Ninguna	0			
Hepatomegalia o esplenomegalia	23			
Ambas	38			
Número de citopenias				
Un linaje	0			
Dos linajes	24			
Tres linajes	34			
Triglicéridos (mmol/L)				
< 1.5	0			
1.5-4.0	44			
> 4.0	64			
Fibrinógeno (g/L)				
> 2.5 g/L	0			
≤ 2.5 g/L	30			
Ferritina (ng/mL)				
< 2000	0			
2000-6000	35			
> 6000	50			
Lactato deshidrogenasa (U/L)				
< 30	0			
≥ 30	19			
Hemofagocitosis en biopsia de médula ósea por aspiración				
No	0			
Sí	35			
Inmunosupresión				
No	0			
Sí	18			

El Hscore proporciona una probabilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Un puntaje de más de 169 tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 86%. Encontrar hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea por aspiración no es mandatorio para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Adaptado de la referencia 12.

Se encontró una media de IL-6 en el grupo de casos severos de 56.8 pg/mL (41.4-72.3 pg/mL) en comparación con 17.3 pg/mL (13.5-21.1 pg/ mL) en los no severos, con diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001). 15 Muhammad y colaboradores proponen un punto de corte de más de 55 pg/mL para identificar a los pacientes con riesgo alto de COVID-19 severo v más de 80 pg/mL para aquéllos con riesgo alto de mortalidad. 15 A pesar de que la heterogeneidad metodológica fue considerablemente alta $(I^2 = 89\%; p < 0.00001)$, se observó que las concentraciones de IL-6 estaban incrementadas significativamente en los pacientes con infección por COVID-19 severa en comparación con los pacientes no severos (diferencia estandarizada de media = 0.71, IC95%: -0.31-1.12, p = 0.00005.16

Debido a que las manifestaciones clínicas por la infección por COVID-19 cambian rápidamente y los casos severos pueden cursar con insuficiencia orgánica múltiple y muerte, Liu y su grupo condujeron un estudio observacional, retrospectivo en un único centro para determinar si los biomarcadores: IL-6, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) son de utilidad para predecir casos leves y severos (con base en la estratificación de la Comisión Nacional de Salud China 7^a edición) de COVID-19.17 Se encontró en el análisis multivariado que los pacientes con valores de IL-6 > 32.1 pg/mL (HR, 2.375; IC95% 1.058-5.329, p < 0.001) y PCR > 41.8 mg/L (HR, 4.394; IC95% 1.924-10.033, p < 0.001) fueron más propensos a padecer infección por CO-VID-19 severa.¹⁷ Por lo que las concentraciones séricas elevadas de IL-6 y PCR pueden utilizarse como factores independientes de predicción de enfermedad severa.17

Dong Ji y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico con el objetivo de evaluar factores de riesgo de progresión de la infección por COVID-19, encontrando en el aná-

lisis multivariado que tener alguna comorbilidad (HR 3.9, IC95% 1.9-7.9; p < 0.001), edad mayor de 65 años (HR 3.0, IC95% 1.4-6.0; p = 0.006), cuenta de linfocitos > 1.0×10^{11} /L (HR 3.7, IC95% 1.8-7.8; p < 0.001), DHL 250-500 U/L (HR 2.5, IC95% 1.2-5.2) y DHL > 500 U/L (HR)9.8, IC95% 2.8-33.8; p < 0.001) son factores de riesgo alto independientes asociados con la progresión de la enfermedad.¹⁸ Con base en estos resultados, los investigadores del estudio establecieron una novedosa escala para la evaluación clínica de los pacientes denominada CALL por sus siglas en inglés (comorbidity, age, lymphocyte y LDH) como se muestra en el Cuadro 3.18 El puntaje CALL se clasificó en tres grados de riesgo de acuerdo con las probabilidades de progresión en donde 4-6 puntos implicaron bajo riesgo (clase A), 7-9 puntos riesgo intermedio (clase B) y 10-13 puntos riesgo alto (clase C).¹⁸

La mayoría de los pacientes con COVID-19 severa cursan con linfopenia, coagulopatía e

Cuadro 3. Escala de evaluación CALL

	Puntos			
Comorbilidad*				
Sin comorbilidad	1			
Con comorbilidad	4			
Edad (años)				
≤ 60	1			
> 60	3			
Linfocitos (x10 ⁹ /L)				
> 1.0	1			
≤ 1.0	3			
Lactato deshidrogenasa (U/L)				
≤ 250	1			
250-500	2			
> 500	3			

^{*} Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares, enfermedad renal crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH, cáncer. Adaptado de la referencia 18.



insuficiencia orgánica que puede asociarse con síndrome de liberación de citocinas caracterizada por fiebre sostenida, trombocitopenia, hiperferritinemia y elevación de otros marcadores de inflamación.¹⁹

Para el 5% de los pacientes que progresan a un síndrome sistémico de hiperinflamación severo, la meta de tratamiento es el control del estado proinflamatorio.²⁰ A este respecto, se ha propuesto la terapia inmunomoduladora, como los inhibidores de IL-6 y antagonistas de receptor de IL-1, entre otros.²⁰

TOCILIZUMAB

En todo el mundo se están realizando diversos estudios clínicos que evalúan el bloqueo de la señalización de IL-6, asimismo, en un subgrupo de pacientes se han observado beneficios clínicos. ²¹ Un estudio en China reportó un claro beneficio en 15 de 20 pacientes (75%) tratados con bloqueo de IL-6, lo que ha llevado a que la FDA apruebe la administración de estos fármacos en pacientes con COVID-19 severa. ²¹

El enfoque orientado hacia el bloqueo de citocinas para contrarrestar la hiperinflamación observada en COVID-19 representa una oportunidad terapéutica.²² Tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, se ha prescrito de manera exitosa en pacientes con síndrome de liberación o tormenta de citocinas, incluyendo pacientes con COVID-19.²²

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante antagonista del receptor de IL-6, que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm).²³

Con base en los estudios mencionados proponemos que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 cumplan con la siguiente valoración para administrar tocilizumab como parte del tratamiento del síndrome de liberación de citocinas.

Criterios para administración de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome de liberación de citocinas

Criterios de inclusión

- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR o alta sospecha por cuadro clínico, estudios de imagen y de laboratorio compatibles.
- Tiempo de inicio de los síntomas mayor de 7 días.^{24,25}
- Afección pulmonar bilateral en radiografía o tomografía (más del 25% de área afectada o progresión mayor del 50% en 24 a 48 h) índice RALE.
- Repercusión clínica: paciente con insuficiencia respiratoria:²⁶
- o frecuencia respiratoria > 30/min, saturación al aire ambiente < 93% o PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg.
- Biomarcadores
 - ° Dímero D > 1 μ g/mL (10 veces el valor normal)²⁴
 - Ferritina > 1000 ng/mL²⁷
 - Linfopenia < 1000 células/dL¹⁸
 - $^{\circ}$ DHL > 250 U/L¹⁶
 - Proteína C reactiva elevada (> 50-100 mg/dL)²⁶
 - \circ IL-6 > 40 pg/mL^{15,28}
- Puntaje NEWs $2 > 5^{29}$
- Puntaje CALL categoría C > 10 puntos¹⁸

Síndrome de liberación de citocinas¹²

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- AST o ALT mayor de 5 veces el límite superior normal (> 200 UI/L)
- Neutropenia < 500 células/µL
- Trombocitopenia < 50,000 células/µL
- Coinfección por virus de hepatitis B
- Coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- Diagnóstico de enfermedad reumática
- Antecedente de administración de terapia inmunomoduladora o anti-rechazo de trasplante de órgano
- Hipersensibilidad al tocilizumab o componentes de la fórmula
- Pacientes con tuberculosis activa o infección bacteriana o fúngica activa no controlada

Tocilizumab frasco ámpula 200 mg/10 ml (Roactemra®)30

- Dosis < 80 kg se administra infusión de 400 mg
- Dosis ≥ 80 kg se administra infusión de 600 mg
- Dosis máxima 800 mg
- Preparación: diluir en 100 mL en solución de cloruro de sodio al 0.9%
- Infusión: mínimo una hora

Si no se produce reducción clínica de los signos y síntomas de CRS después de la primera dosis, pueden administrarse hasta 3 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas.

Evaluación de la respuesta³¹

- Descenso de las concentraciones de PCR
- Disminución de los infiltrados pulmonares
- Mejoría de la oxigenación PaO₂/FiO₂ (descenso de requerimiento ventilatorio)
- Alivio de la fiebre

Efectos adversos30,32

- Infecciones graves: las infecciones graves más comunes incluyen neumonía, infección de las vías urinarias, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana.
- Perforaciones gastrointestinales: las perforaciones gastrointestinales se informaron principalmente como complicaciones de la diverticulitis, incluida la peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístula y absceso. La mayoría de los pacientes que manifestaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), corticosteroides o metotrexato al mismo tiempo.
- Reacciones a la infusión: el evento reportado con más frecuencia en la dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg durante la infusión fue la hipertensión, mientras que los eventos más frecuentes que ocurrieron dentro



de las 24 horas posteriores a la infusión fueron dolor de cabeza y reacciones cutáneas. Estos eventos no fueron limitantes del tratamiento.

- Anafilaxia: estas reacciones generalmente se observaron durante la segunda a la cuarta infusión de tocilizumab.
- Índices de laboratorio anormales, como trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas y parámetros lipídicos elevados (colesterol total, LDL, triglicéridos).

Además, como parte del abordaje inicial sugerimos solicitar una prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) o quantiferón a todos los pacientes aptos a la administración de tocilizumab.

CONCLUSIONES

La actual pandemia ha ejercido gran presión en los sistemas de salud en todo el mundo para la búsqueda de tratamientos eficaces contra la infección por COVID-19. Publicaciones recientes han contribuido a dilucidar las características del SARS-CoV-2 y a comprender los mecanismos de patogenicidad, resaltando el papel que representa la tormenta de citocinas para la progresión de la enfermedad y de cómo la IL-6 resulta esencial para que este síndrome se desarrolle. Tocilizumab tiene la capacidad de bloquear la señalización de la vía de IL-6 y, por consiguiente, podría administrarse como tratamiento de la tormenta de citocinas por COVID-19. Por tanto, la administración de tocilizumab es una opción terapéutica en los casos de COVID-19 severa que están en ventilación mecánica invasiva. El efecto clínico de la administración de tocilizumab en estos pacientes se dará a conocer mediante los resultados de ensayos clínicos que actualmente se están efectuando, aunque en algunos casos reportados en la bibliografía se ha planteado cierto beneficio. Por ello, presentamos una revisión de la bibliografía del síndrome de liberación de citocinas y proponemos que los pacientes cumplan con los criterios mencionados para que realmente exista un efecto en el desenlace clínico en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment considerations for COVID-19: A critical review of the evidence (or lack thereof). Mayo Clin Proc 2020; 95 (7): 1454-1466. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.027.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA 2020; 324 (8): 782-793. Doi. 10.1001/jama.2020.12839.
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol 2017; 39 (5): 517-528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; 124 (2): 188-195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmier HJ, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer 2018; 6 (1): 56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- Jamil S, Mark N, Carlos G, Dela Cruz CS, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and management of COVID-19 disease. Am J Respir Crit Care Med 2020. https://doi.org/10.1164/ rccm.2020C1.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, et al. Cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020; 55 (5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, et al. CO-VID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med 2020; 46. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. Radiology 2019; 296 (2): E72-E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 2020; 59 (5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppres-

- sion. Lancet 2020; 395 (10229): 1033-1034. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020; 368 (6490): 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925.
- 14. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, et al. Cytokine level in the serum of healthy subjects. Mediators Inflamm 2013; 2013: 434010. doi: 10.1155/2013/434010.
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020; 92 (11): 2283-2285. doi: 10.1002/jmv.25948.
- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. Med Mal Infect 2020; 50 (4): 382-383. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol 2020; 127: 104370. doi: 10.1016/j. jcv.2020.104370.
- Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. Clin Infect Dis 2020; 71 (6): 1393-1399. doi: 10.1093/ cid/ciaa414.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
- Razonable R, Pennington K, Meehan A, Wilson J, et al. A collaborative multidisciplinary approach to the management of coronavirus disease-19 in the Hospital Setting. Mayo Clin Proc 2020; 95 (7): 1467-1481. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.010.
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol 2020. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4.
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich C. CO-VID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol 2020; 215: 108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

- Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 111: 102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201 (11): 1372-1379. doi: 10.1164/rccm. 202003-0543OC.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117 (20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. J Med Virol 2020; 2 (10): 2042-2049. doi: 10.1002/jmv.25964.
- Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 (3): 529-532.
- Lu X, Wang Y, Chen T, Li Y, et al. Classification of COVID-19 in intensive care patients: towards rational and effective clinical triage. Medrxiv 2020.
- Liao X, Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Med 2020; 46 (2): 357-360. doi: 10.1007/s00134-020-05954-2.
- 30. Información para prescribir RoActemra.
- Ortiz-Martinez Y, Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19, Travel Med Infect Dis 2020; 37. https://doi.org/10.1016/j. tmaid.2020.101678.
- Zhang S. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Clin Drug Invest 2020. https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5133

Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central

Clinical use of neurotropic B vitamins in diseases of the peripheral nervous system in Mexico and Central America.

Carlos-Alberto Calderón-Ospina, ¹ Héctor Gonzalo Franco-González, ² Fernando Leal-Martínez, ³ Agni Horacio Orozco-Vázquez, ⁴ Salvador Plascencia-Pérez, ⁵ José Héctor Sánchez-Mijangos ⁶

Resumen

La neuropatía periférica puede ser provocada por diferentes factores y manifestarse a través de síntomas variados. A menudo, es mal diagnosticada debido a la falta de evaluación de rutina o de tiempo, en particular en la atención primaria. Las vitaminas B neurotrópicas (B₁, B₆ y B₁₂) se prescriben ampliamente para mejorar la función nerviosa. En esta revisión se resume el uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en el tratamiento de la neuropatía periférica y la deficiencia de las vitaminas B en México y América Central, y se insiste en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos de la neuropatía periférica. El contenido se basa en una asamblea del Comité Asesor realizada en Ciudad de México en 2019 con el objetivo de comprender mejor el uso regional de las vitaminas B neurotrópicas a dosis terapéuticas y desarrollar una declaración de consenso que ofrezca una guía para los profesionales de cuidados de la salud. Expertos de diferentes especialidades y varios países de América Latina, con experiencia en el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica y deficiencia de vitamina B, compartieron sus visiones sobre las prácticas regionales en el tratamiento de la neuropatía periférica.

PALABRAS CLAVE: Vitaminas B; neuropatía periférica; neuropatía periférica diabética; vitamina B_1 ; vitamina B_{12} .

Abstract

Peripheral neuropathy can be caused by multiple factors and manifest in various symptoms. It is often misdiagnosed if routine or time is lacking, particularly in primary care. Neurotropic B vitamins (B_{1^\prime} , B_{6} and B_{12}) are widely used to improve nerve function. This review summarizes the clinical use of neurotropic B vitamins in the treatment of peripheral neuropathy and B vitamin deficiency in Mexico and Central America and highlights the need of an early diagnosis and treatment of peripheral neuropathy. The content is based on an Advisory Board meeting in Mexico City in 2019 with the aim of better understanding the regional use of high-dose B vitamin products and developing a consensus statement providing guidance for healthcare professionals. Experts from multiple specialties and several Latin American countries, experienced in treating patients with peripheral neuropathy and B vitamin deficiency, gave insights on established regional practices in the treatment of peripheral neuropathy.

KEYWORDS: B vitamins; Peripheral neuropathy; Diabetic peripheral neuropathy; Vitamin B_{ij} ; Vitamin B_{ij} ; Vitamin B_{ij} .

- ¹ Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Grupo de investigación GENIUROS, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- ² Facultad de Neurología, Neurofisiología, Neurociencia y Clínica de Ciencias Médicas. Guatemala.
- ³ Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), FCS, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.
- ⁴ Hospital México Americano, Guadalajara, Jalisco, México.
- ⁵ Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México. ⁶ Hospital Médica Sur Giudad de Méxi

⁶ Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Recibido: 30 de diciembre 2020 Aceptado: 16 de mayo 2021

Correspondencia

Carlos Alberto Calderón Ospina carlos.calderon@urosario.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Calderón-Ospina CA, Franco-González HG, Leal-Martínez F, Orozco-Vázquez AH, Plascencia-Pérez S, Sánchez-Mijangos JH. Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central. Med Int Méx 2022; 38 (4): 887-902.

www.medicinainterna.org.mx

ANTECEDENTES

La neuropatía es una enfermedad frecuente del sistema nervioso en la que la función de un nervio o grupo de nervios se ve alterada. La disfunción de los nervios periféricos es la forma más frecuente de neuropatía en todo el mundo.¹ La neuropatía periférica puede ser provocada por diferentes factores de riesgo y manifestarse a través de diversos síntomas y signos según la causa, región anatómica, evolución de la enfermedad y mecanismos fisiopatológicos afectados. Con frecuencia recibe un diagnóstico erróneo debido a la falta de capacitación y evaluación de rutina, en particular en la atención primaria e, incluso, podría ser más frecuente de lo que se piensa habitualmente.¹

Las vitaminas B neurotrópicas (vitaminas B₁, B₆ y B₁₂) se prescriben ampliamente en la práctica clínica desde hace décadas ya que son conocidas por mejorar la disfunción de los nervios periféricos gracias a sus mecanismos neuroprotectores y neurorregenerativos. Aunque las vitaminas B neurotrópicas cumplen funciones importantes que van mucho más allá del sistema nervioso periférico, esta revisión se centra en el uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en el tratamiento de la neuropatía periférica y la deficiencia de vitamina B en México y América Central (para conocer las indicaciones frecuentes, consulte el Cuadro 1) y resalta la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos de la neuropatía periférica.

CONSENSO

Un grupo de médicos regionales de diferentes especialidades, neurólogos, endocrinólogos y farmacólogos de México, Colombia y Guatemala participaron en una asamblea del Consejo Asesor en la Ciudad de México en marzo de 2019 con el objetivo de comprender mejor la administración de las vitaminas B neurotrópicas a dosis

terapéuticas en América Latina y desarrollar una declaración de consenso para ofrecer una guía a los profesionales de la salud. Todos los integrantes del grupo son médicos con vasta experiencia que atienden a pacientes con neuropatía periférica y deficiencia de vitaminas B y recetan vitaminas B neurotrópicas regularmente. Además del estado científico actual, esta revisión también refleja las prácticas regionales que se han establecido en el tratamiento de la neuropatía periférica por parte de médicos expertos.

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la bibliografía para obtener datos epidemiológicos y relacionados con los costos acerca de la neuropatía periférica en América Latina, para así proporcionar información general de la neuropatía periférica y su tratamiento con vitaminas B neurotrópicas.

RESULTADOS

Epidemiología

La prevalencia estimada de la neuropatía periférica en todo el mundo en la población general es de alrededor del 1 al 2% o más y varía según el país y la metodología de estudio.^{2,3} No se cuenta con información precisa de la prevalencia general de la neuropatía periférica en México y América Latina, pero hay indicaciones de que puede ser bastante alta y continúa habiendo muchos casos sin detectar.^{4,5} La prevalencia de la neuropatía periférica aumenta con la edad; se han informado tasas de prevalencia del 8.1% en el grupo etario de 40 a 49 años y de hasta el 34.7% en personas mayores de 80 años.⁶

Este artículo presta especial atención a la neuropatía periférica diabética como una consecuencia de la diabetes mellitus (DM), la causa principal de neuropatía periférica en todo el mundo. La prevalencia global de la diabetes mellitus actualmente es del 9.3% en



Cuadro 1. Indicaciones frecuentes para el tratamiento con vitaminas B neurotrópicas en México y América Central

Indicación: afecciones neuropáticas*†	Indicación: deficiencias de vitaminas B o prevención de la deficiencia
Neuropatía periférica diabética	Diabetes
Neuropatía alcohólica	Consumo indebido de alcohol
Neuropatía causada por deficiencias nutricionales	Enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, gastritis)
Neuropatía causada por endocrinopatías asociadas	Deficiencias de vitamina B ₁ , B ₆ y B ₁₂ por diferentes motivos (por ejemplo, causada por otro medicamento como metformina o inhibidores de la bomba de protones)
Neuropatía oncológica (incluida la neuropatía inducida por quimioterapia)	Personas mayores
Neuropatía inmunológica	Enfermedades crónicas en general
Neuropatía en adultos mayores	Pacientes hospitalizados
Neuropatía en adolescentes	Como coadyuvante en enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, demencia, esclerosis múltiple)
Neuropatía en enfermedad renal crónica con o sin insuficiencia renal	Enfermedades cardiovasculares
Neuropatía periférica causada por infecciones o por medicamentos prescritos para tratar infecciones (por ejemplo, tuberculosis, VIH)	Fatiga, falta de energía
Daño a los nervios causado por traumatismo	

^{*} Lo conveniente es que el tratamiento se inicie al principio de la neuropatía o, si es posible, incluso antes de que aparezcan los síntomas. Las enfermedades crónicas pueden requerir un tratamiento a largo plazo.

adultos de entre 20 y 79 años, con un aumento estimado hasta del 10.2% en 2030 y 10.9% en 2045. En América del Norte y el Caribe varía del 10.5 al 15.8% y en América del Sur y América Central del 7.8 al 11.8% según la Fundación Internacional de la Diabetes (IDF).⁷ En México, la prevalencia es del 9.4% en la población general y del 27.4% en las personas mayores de 60 años.8 Los países de América Latina informan que del 54.4 al 69% de los pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria son afectados por la neuropatía periférica diabética.9-15 Sin embargo, casi el 25% de los diabéticos nunca se sometieron a un examen de pie y, por tanto, podrían no conocer los posibles síntomas de la neuropatía.16

Efecto en los costos de salud

Los gastos sanitarios para la atención de la diabetes y su complicaciones como la neuropatía periférica pueden ser considerables. Según la IDF, el total de gastos sanitarios asociados con la diabetes en todo el mundo alcanzó 760 mil millones de dólares estadounidenses (USD) en 2019 y se espera que aumente hasta 825 mil millones de USD en 2030 y 845 mil millones de USD en 2045.⁷ Para América Latina y el Caribe se asumieron costos de tratamiento anuales de entre 1088 y 1818 USD por paciente con diabetes, mientras que los costos indirectos para toda la población de diabéticos se estimaron en alrededor de 57.2 mil millones de USD, es decir,

[†] En México y América Central las afecciones neuropáticas dolorosas a menudo se tratan conjuntamente con anticonvulsivos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

123.3 mil millones de USD.¹⁷ Brasil y México ocupan el tercer y el sexto puesto, respectivamente en la clasificación mundial de la IDF de los países con gastos sanitarios asociados con la diabetes más altos, con 52.3 y 17 mil millones de USD, respectivamente.⁷ Los costos anuales totales de la neuropatía periférica diabética en América Latina y el Caribe en 2015 se proyectaron en alrededor de 2.1 a 3.7 mil millones de USD.¹⁷ En todo caso, si la situación no cambia, la carga financiera será considerable para los pacientes, las instituciones de la seguridad social y el Ministerio de Salud.^{18,19}

Causas y manifestaciones clínicas

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía periférica y representa un tercio de las neuropatías en todo el mundo, seguida de la neuropatía periférica idiopática (causa desconocida),²⁰ la neuropatía periférica inducida por deficiencia de vitamina B (B₁, B₆, B₁₂ y folato) y la neuropatía periférica debida a otras causas (inmunitarias-inflamatorias, hereditarias, relacionadas con el consumo de alcohol, hipotiroidismo, inducida por fármacos-tóxica, neoplasia maligna, infecciones, enfermedad hepática e insuficiencia renal).^{21,22,23}

Las características clínicas de la neuropatía periférica pueden diferir según la causa, región anatómica, progresión de la enfermedad y los nervios afectados. Pueden parecerse a las alteraciones sensoriales, mielopatía, radiculopatía, debilidad muscular o incluso hiperventilación. Por tanto, puede ser difícil detectar la neuropatía en pacientes con problemas de salud concomitantes²³ y éste es el único motivo por el que la neuropatía periférica es gravemente infradiagnosticada.

Los síntomas de la neuropatía periférica y los signos de la disfunción nerviosa pueden clasificarse como se muestra en el **Cuadro 2**.

Tres mecanismos patológicos principales causan la neuropatía periférica: axonopatía distal, mielinopatía y neuronopatía.24 La axonopatía distal provoca una falla en la síntesis de proteínas y el transporte axonal, lo que resulta en la degeneración de las regiones distales de los axones. Produce la característica distribución en guante y calcetín de entumecimiento y debilidad, lo que facilita la identificación de los pacientes.² La *mielinopatía*, al igual que sucede con el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, se caracteriza por un ataque a la mielina del sistema nervioso periférico con mediación del sistema inmunitario. El sello fisiopatológico de las neuronopatías es la implicación selectiva de los cuerpos celulares de nervios motores, sensoriales y autónomos. Las características clínicas permiten distinguir la neuropatía periférica simétrica aguda y crónica y la mononeuropatía múltiple.²³ No obstante, la neuropatía periférica es mayoritariamente crónica.

Diagnóstico

El primer paso para identificar a los pacientes con neuropatía periférica es una historia clínica adecuada. Es fundamental realizar preguntas específicas, ya que la mayoría de los pacientes no pueden encontrar las palabras correctas para describir sus síntomas y no pueden diferenciar lo que es "normal" de lo patológico. 25,26 En la Internet hay herramientas simples disponibles, como cuestionarios validados, por ejemplo, el cuestionario DN4,27 que pueden aplicarse durante la consulta. Otras herramientas que combinan preguntas con un examen neurológico, como el Michigan Neuropathy Screening Instrument (Instrumento para la evaluación de neuropatía de Michigan, MNSI), también pueden ser útiles en atención primaria. Si bien se han desarrollado herramientas avanzadas para el diagnóstico de la neuropatía periférica, como la biopsia de piel o la microscopia confocal corneal,²⁸ las cuales



Cuadro 2. Síntomas de neuropatía periférica y signos de disfunción de los nervios

Síntomas de neuropatía periférica	Signos de disfunción de los nervios
Síntomas sensoriales: disestesias distales, dolor y entumecimiento. El patrón de entumecimiento, conocido como patrón de tipo guante y calcetín, es provocado por una afección temprana de las partes distales de los nervios y se produce porque las fibras de los nervios se ven afectadas dependiendo de la longitud de los axones, independientemente de la distribución de las raíces o el tronco de los nervios	Sensoriales: pérdida distal de la percepción del hormigueo, la temperatura y la vibración, así como propiocepción. Primero se limita a los dedos de los pies y a los pies, pero el patrón puede incluir la parte proximal de las extremidades Un signo de Romberg positivo también puede encontrarse debido a la pérdida de propiocepción en las extremidades inferiores
Síntomas motores: debilidad distal, que más probablemente implica los grupos de músculos extensores en lugar de los flexores	Motores: inicialmente en forma de debilidad distal, principalmente en los grupos extensores y más prominente en las extremidades inferiores. Generalmente incluyen atrofia (con mayor predominio en las piernas) y reducción del tono muscular (extremidades flácidas)
Síntomas autonómicos: más comúnmente ortostasis, gastroparesia y otras alteraciones gastrointestinales y disfunción sexual en hombres	Autonómicos: hipotensión ortostática causada por la pérdida de mecanismos de protección cardiovascular
	Reflejos: pérdida, ausencia (o menor intensidad) en los reflejos aquíleos como uno de los primeros signos en pacientes con neuropatía periférica

se utilizan en investigación, no son accesibles para todos los médicos en otros países, específicamente en la atención primaria, o no son asequibles para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, alrededor del 80% de los pacientes con neuropatía periférica pueden ser diagnosticados si se les realizan las preguntas correctas y si se aplica un examen neurológico dirigido, que puede hacerse fácilmente en atención primaria. Solo una pequeña proporción de pacientes requieren derivación a un especialista y el uso de herramientas más complejas para su diagnóstico.

Las características más importantes que deben establecerse durante el examen médico son la distribución (proximal o distal, mononeuropatía o polineuropatía, afección del extensor o del flexor), el tipo (sensorial, motora o mixta), la duración (aguda, subaguda o crónica) y la evolución (progresión rápida o lenta) de la neuropatía.²³ No obstante, muchos pacientes reciben un diagnóstico erróneo o no son diagnosticados

en las primeras etapas de la enfermedad, en particular, por parte de los médicos de atención primaria que son el primer contacto de atención en salud para la mayoría de los pacientes. Los motivos son diversos y entre éstos se encuentran la falta de tiempo en la práctica clínica diaria, la falta de análisis de rutina (por ejemplo, solicitar pruebas inapropiadas) en la atención primaria o una mala interpretación de los signos y síntomas.^{29,30,31} El examinador debe apuntar a detectar las manifestaciones de neuropatías en pacientes en riesgo alto (por ejemplo, diabéticos, alcohólicos, adultos mayores, pacientes en tratamiento con quimioterapia, etc.) de forma temprana.

En los países de América Latina la mayor parte de las instituciones públicas tienen recursos limitados y esto hace que los médicos opten por herramientas más económicas y prácticas para detectar, clasificar y realizar un seguimiento de los pacientes con neuropatía periférica. Las estrategias de selección han demostrado una

reducción de la ulceración y amputación^{32,33} y son ampliamente recomendadas en las guías de atención en todo el mundo.³⁴⁻³⁸ Se recomiendan estudios electrodiagnósticos cuando los síntomas persisten y el diagnóstico sigue siendo poco claro después de las pruebas iniciales, los antecedentes y el examen físico.³⁹

Todos los médicos tienen disponibles herramientas de selección prácticas y eficaces en términos de costo y tiempo, que requieren una capacitación mínima.26 Éstas incluyen la percepción de toque suave con un monofilamento de 10 g, percepción de la vibración con un diapasón de 128 Hz, dolor superficial con un alfiler y reflejos tendinosos profundos con un martillo. Sin embargo, estas pruebas también requieren análisis de rutina, lo que a menudo falta en la atención primaria debido a que se manejan grandes cantidades de pacientes y debido a problemas de salud muy diversos. Se recomienda utilizar al menos dos pruebas, es decir, las pruebas con monofilamento y vibración como la combinación más sensible (90%) y específica (de un 85 a un 89%),40,41 las cuales pueden realizarse en pocos minutos.35,42

Las pruebas de laboratorio no se utilizan de rutina para diagnosticar la neuropatía periférica ya que no se conoce ningún biomarcador que la identifique con precisión. Sin embargo, las asociaciones profesionales recomiendan varias pruebas de laboratorio para identificar la causa de la neuropatía periférica: Por ejemplo, las concentraciones de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ pueden indicar la existencia de neuropatía periférica inducida por una deficiencia. No obstante, en América Latina pocas veces se miden en la práctica, ya que las pruebas no están disponibles o no son asequibles para el paciente y, de acuerdo con la opinión de los médicos, el diagnóstico clínico es, de todos modos, más importante para iniciar el tratamiento.

Tratamiento de la neuropatía periférica

Si se ha encontrado una causa de la neuropatía periférica, se indica tratar esta causa (por ejemplo, un manejo apropiado de la diabetes). No obstante, los síntomas de la neuropatía periférica y el daño subyacente a los nervios también deben tratarse de inmediato. El tratamiento siempre consiste en un enfoque individual y depende de la fisiopatología del paciente, sus comorbilidades y la disponibilidad de recursos, así como el perfil farmacoterapéutico del tratamiento.⁴³

En la actualidad las guías de manejo se enfocan más en el tratamiento del dolor neuropático y no en los primeros estadios de la neuropatía periférica. En general, los médicos en América Latina a menudo perciben las guías como desactualizadas o incompletas y, por tanto, restrictivas. Prefieren confiar en su experiencia clínica al momento de decidir qué tratamiento es mejor para cada paciente individual. Los tratamientos de primera línea contra el dolor neuropático incluyen anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina), antidepresivos (por ejemplo, duloxetina), tapentadol y clonidina. 44,45 Sin embargo, estos tratamientos no abordan los cambios fisiopatológicos en los nervios periféricos y éste es el motivo por el que no solo los medicamentos analgésicos, sino también los fármacos que apuntan a la patogénesis (por ejemplo, vitaminas B neurotrópicas, ácido alfa lipoico, acetil-L-carnitina, glutatión, etc.) son necesarios en el régimen de tratamiento de los pacientes con neuropatía periférica.

Las vitaminas B neurotrópicas, a saber, las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tienen efectos neuroprotectores y se prescriben ampliamente en la práctica clínica en el mundo y en América Latina para tratar los síntomas de la neuropatía periférica y restaurar la salud de los nervios. La evidencia sugiere que la combinación de estas tres vitaminas B es particularmente eficaz, en



particular en dosis altas. A pesar de este efecto terapéutico confirmado, los pacientes y los médicos a menudo perciben las vitaminas B como suplementos y no como fármacos eficaces; esto es simplemente una concepción errónea que no le hace justicia a estas vitaminas que son de vital importancia no solo en el sistema nervioso periférico, sino también en el sistema nervioso central, así como en otros órganos y sistemas Las ventajas de las vitaminas B neurotrópicas incluyen buena tolerabilidad debido a un perfil de seguridad favorable frente a otros grupos farmacológicos, así como las bajas tasas de interrupción por falta de efectividad o efectos adversos. También se asocian con riesgo bajo de interacciones farmacológicas, lo que permite a los médicos combinarlas con casi cualquier otro medicamento. Esto es particularmente importante ya que los médicos suelen recomendar un tratamiento a largo plazo o incluso de por vida contra la neuropatía periférica. Incluso para los pacientes que experimentan alivio de los síntomas después de algunas semanas, se recomienda una terapia de mantenimiento para evitar las recidivas y regenerar los nervios dañados. El tratamiento a largo plazo siempre debe vigilarse para asegurar la eficacia y la seguridad.

Los médicos a menudo eligen un tratamiento de acuerdo con su experiencia clínica, ya que desconocen los mecanismos bioquímicos sub-yacentes a la neuropatía periférica. Por tanto, muchos de ellos tienen la necesidad urgente de mayor educación en esta área.

Los médicos también resaltan la importancia del tratamiento preventivo y de no esperar a que los síntomas empeoren y la enfermedad evolucione. Especialmente, en determinados grupos de riesgo (por ejemplo, diabéticos, personas mayores, pacientes con enfermedades gastrointestinales, vegetarianos y veganos) una mentalidad preventiva garantizaría un mejor cuidado del paciente.

Vitamina B, (tiamina)

Además del síndrome de Wernicke-Korsakoff y beriberi, la deficiencia de vitamina B₁ puede provocar una polineuropatía sensitivo-motora simétrica, distal y mixta con inicio y progresión bastante lentos. Los pacientes afectados informan entumecimiento o cosquilleo, pero también dolor y calambres en los pies y las pantorrillas. ⁴⁶ El factor de riesgo mejor conocido de la deficiencia de vitamina B₁ es el alcoholismo, que se asocia con disminución de la absorción de la tiamina, la ingesta inadecuada, la baja conversión de la vitamina B₁ a sus metabolitos activos, el mayor gasto energético y la reducción del almacenamiento hepático. ⁴⁷

La vitamina B₁ es absorbida activamente por las células y luego es fosforilada en pirofosfato de tiamina, la forma bioquímicamente activa. Según la revisión reciente de Calderón-Ospina y Nava-Mesa, 48 la tiamina es esencial para muchas funciones fisiológicas y participa, por ejemplo, como cofactor en el metabolismo de la glucosa, el mantenimiento de la función de la membrana nerviosa y la síntesis de mielina y diferentes neurotransmisores. Su función más importante es, sin duda, su contribución al metabolismo de energía celular. El pirofosfato de tiamina funciona como una coenzima para la transcetolasa en la vía de la pentosa fosfato, para la piruvato deshidrogenasa en la glicólisis y para la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa en el ciclo de Krebs (Cuadro 3), ayudando así a crear energía principalmente suministrada como adenosina trifosfato o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.48 Estas moléculas son necesarias para muchos otros procesos celulares en los nervios, como la biosíntesis de los neurotransmisores acetilcolina y ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como de la mielina. 46,48 La vitamina B1 también juega un papel importante en la transmisión nerviosa a través de las vías serotoninérgica y colinérgica mediada por los canales de sodio en el sistema

nervioso central.⁴⁹ Además, se cree que tienen propiedades antioxidantes, que pueden proteger las células nerviosas del daño causado por la hiperglucemia.⁴⁸

La ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina B₁ es de 1.2 mg al día para los hombres y 1.1 mg al día para las mujeres que no están embarazadas.⁵⁰

La vitamina B, es bien absorbida en el intestino delgado proximal cuando se toma por vía oral y tiene una absorción rápida y completa cuando se administra por vía intramuscular. Los seres humanos no pueden sintetizarla y deben consumirla de los alimentos (por ejemplo, legumbres, cerdo, res, granos enteros, levadura, vegetales). La capacidad de almacenamiento de la vitamina B, en los músculos esqueléticos, el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones se limita a 30 mg y ésta es la razón por la que se requiere una suplementación dietaria continua. Puede producirse un estado de deficiencia en solo tres semanas tras una ausencia alimentaria total o cuando la ingesta alimentaria se vuelve insuficiente debido a una enfermedad.47 La vitamina B, se metaboliza en el hígado y su vida media plasmática es de 10 a 20 días. Se excreta renalmente y se encuentra en la orina como fármaco no modificado y como pirimidina. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal o hepática.46

La vitamina B₁ administrada en dosis altas, de 100 a 300 veces más altas que la IDR para la población sana, tiene un efecto farmacológico. Los médicos en América Latina incluso recomiendan dosis de vitamina B₁ por vía oral hasta 600 veces más altas que la IDR para tratar estados de insuficiencia.

Las indicaciones bien establecidas incluyen la deficiencia de vitamina B₁ (beriberi, síndrome de Wernicke-Korsakoff y polineuropatía nutri-

cional), prevención de insuficiencia cardiaca precipitante, suplementación de nutrición parenteral y otros.^{51,52,53} La benfotiamina es una de las formas mejor estudiadas de vitamina B₁ en los ensayos clínicos. Aunque en términos de farmacocinética difiere de la vitamina B₁, no se han informado diferencias en la eficacia clínica cuando ambas se administran por vía oral.

Vitamina B₆ (piridoxina)

El grupo de compuestos conocido como vitamina B, incluye piridoxina, piridoxal y piridoxamina. El piridoxal-5'-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5'-fosfato (PMP) son las formas naturales de coenzimas para la vitamina B2.54 El PLP es un cofactor esencial para más de 140 reacciones enzimáticas y se requiere particularmente para la síntesis, degradación e interconversión de los aminoácidos. La principal función neuroprotectora de la vitamina B₆ es su contribución a la regulación de los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y glutamatérgico a través de la síntesis de neurotransmisores, como la dopamina, serotonina, GABA y noradrenalina. 48,49,55 El PLP cataliza la descarboxilación enzimática de L-DOPA a dopamina y de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) a serotonina, que son los pasos de producción finales de estos dos neutrotransmisores.48 Los desequilibrios neurológicos causados por la deficiencia de vitamina B₆ normalmente son reversibles con una suplementación adecuada.48

Más allá de su papel en la síntesis de neurotransmisores, el PLP es necesario para la síntesis de esfingolípidos y, por ende, la formación de mielina.⁴⁸ Además, el PLP está implicado en la vía de la homocisteína y el metabolismo de un carbono (**Cuadro 3**) y contribuye activamente en la eliminación de homocisteína.⁴⁸ Debido a que la deficiencia de vitamina B₆ produce hiperhomocisteinemia, ésta desempeña un papel fundamental en la prevención de la enfermedad coronaria y la aterosclerosis.⁵⁶ Incluso la defi-



Cuadro 3. Descripción general de los principales mecanismos de acción bioquímicos de las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ para la función de los nervios

Vitamina	Procesos	Coenzima para	Implicación en el sistema nervioso
B ₁ (tiamina)	Glicólisis. Vía de la pentosa fosfato. Ciclo de Krebs (ciclo de ácido cítrico)	Piruvato deshidrogenasa. Transcetolasa. Alfa-cetoglutarato deshidrogenasa	Suministrar la energía a las células nerviosas que es necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, neurotransmisores y mielina
B ₆ (piridoxina)	Metabolismo de unidades de un carbono. Metabolismo de homocisteína. Síntesis de dopamina y serotonina	Serina-hidroximetiltransferasa. Cistationina-beta-sintasa/liasa. L-aminoácido aromático descarboxilasa	Metabolismo de aminoácidos, neurotransmisores y ADN/ARN
B ₁₂ (cobalamina)	Metabolismo de homocisteína. Vía del metilmalonil coenzima A	Metionina sintasa. Metilmalonil coenzima A mutasa	Metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos, neurotransmisores, mielina y ADN/ARN

ciencia leve puede asociarse con mayor riesgo cardiovascular y posiblemente con síntomas dermatológicos, gastrointestinales, hematológicos o neurológicos. 46,57

La IDR de la vitamina B₆ es de 1.3 mg al día para los hombres y las mujeres de 19 a 50 años, pero los hombres mayores de 50 años necesitan 1.4 mg al día y las mujeres 1.3 mg al día. Los alimentos que contienen vitamina B₆ son todos los tipos de carne y pescado, garbanzos, granos enteros, frutos secos, papas y bananas.⁴⁶

El perfil de seguridad de la vitamina B₆ se describe bien. Normalmente es bien tolerada en dosis de hasta 200 mg al día en adultos. En América Latina la vitamina B₆ comúnmente se receta con fines terapéuticos en dosis orales 50 a 60 veces más altas que la IDR. No obstante, el tratamiento prolongado con dosis altas de vitamina B₆ puede provocar efectos adversos, como reacciones dermatológicas o vómitos.⁵⁸ En casos poco frecuentes, las dosis altas de vitamina B₆ durante mucho tiempo (meses a años) pueden provocar neuropatía sensitiva, que por lo general es reversible después de la interrupción del tratamiento.⁵⁹ Este efecto secundario es bien

conocido, pero muy pocas veces se observa en la práctica clínica.

La vitamina B₆ se absorbe bien en el intestino delgado; sus metabolitos activos PLP y PMP son metabolizados por el hígado. La vida media de eliminación es de hasta 15-20 días y la excreción es principalmente renal en forma de metabolitos.⁶⁰ Más allá de la aplicación extendida del tratamiento con vitamina B₆ en los síndromes de deficiencia, náuseas durante el embarazo y otros trastornos, también se prescribe para tratar las intoxicaciones, por ejemplo, sobredosis de isoniazida o envenenamiento con el hongo falsa colmenilla.^{60,61}

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

La vitamina B₁₂ es esencial para una estructura saludable de los nervios, lo que se hace evidente en casos de deficiencia. La degeneración patológica de las fibras de los nervios periféricos causada por la deficiencia de vitamina B₁₂ se describió por primera vez en 1900.⁶² La asociación de la deficiencia de vitamina B₁₂ como la causa de la neuropatía periférica se demostró en pacientes con anemia perniciosa

mediante hallazgos clínicos, estudios neurofisiológicos y biopsia. Las anomalías halladas en los estudios de conducción nerviosa se limitaron a degeneración axonal sin evidencia de desmielinización.⁶²

La vitamina B₁₂ desempeña una función fundamental en muchos procesos bioquímicos que mantienen o restauran un sistema nervioso saludable, como la síntesis de proteínas, ADN y neurotransmisores. Es particularmente conocida por su función en la síntesis de ADN de oligodendrocitos productores de mielina y en la producción de mielina, lo que contribuye ampliamente a la remielinización de las fibras nerviosas y a la regeneración de los nervios.⁴⁸ Asimismo, la vitamina B₁₂ participa en el metabolismo de la homocisteína y contribuye en el metabolismo nervioso, la síntesis de ácidos grasos, la producción de energía y los procesos de maduración celular. La vitamina B₁₂ existe naturalmente en diferentes formas, que son metabolizadas a la estructura central antes de la conversión en las dos variantes de coenzima activas metilcobalamina (MeCbl en el citosol) y adenosilcobalamina (AdoCbl en la mitocondria). Mientras que la AdoCbl activa la metilmalonil CoA mutasa y contribuye en la formación de succinil CoA, la MeCbl permite a la metionina sintasa metilar la homocisteína a metionina (Cuadro 3).48 En estados deficitarios de vitamina B₁₂, las concentraciones elevadas de homocisteína aumentan el riesgo cardiovascular y pueden asociarse con enfermedades neurodegenerativas, como la demencia.55,63,64,65 Además, la deficiencia produce defectos en la síntesis de la mielina y la incorporación de ácidos grasos anómalos en los lípidos neuronales.48 Entre las manifestaciones neurológicas reconocidas está la mielopatía con o sin neuropatía asociada, la neuropatía óptica y la parestesia. La neuropatía periférica es una de las manifestaciones más frecuentes de deficiencia de vitamina B₁₂ y a menudo pasa inadvertida o se diagnostica

erróneamente si la causa no se aclara mediante análisis de rutina. 64,66

A la edad de 60 años, hasta el 15% de las personas tienen cierto grado de deficiencia de vitamina B₁₂, mayoritariamente secundaria a gastritis y trastornos asociados. 67,68 Se ha establecido otro vínculo importante entre la administración de metformina y la deficiencia de vitamina B₁₂, pero sigue siendo controvertido si los diabéticos deben recibir un complemento de vitamina B₁₂ en forma preventiva o no. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda vigilar de cerca a los pacientes que reciben metformina para evitar la aparición de una deficiencia, en especial porque los diabéticos generalmente tienen riesgo alto de deficiencia de vitamina B₁₂ y neuropatía, independientemente de la administración de metformina.⁶⁹ Asimismo, se sabe que el alcoholismo, las terapias de reducción del ácido gástrico (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones, IBP), la gastrectomía, la cirugía de bypass gástrico, la anemia perniciosa, la infección por Helicobacter pylori, los síndromes de malabsorción, la dieta vegetariana estricta o prolongada y algunos defectos enzimáticos, entre otros factores, inducen deficiencia de vitamina B₁₂.64,70,71

La IDR de vitamina B₁₂ es de 2.4 μg y se encuentra mayoritariamente en la carne, el pescado y otros productos animales.⁷² Se estima que la pérdida corporal diaria es de 2 a 5 μg.^{55,73} Cuando se administra por vía oral como un alimento, la vitamina B₁₂ se absorbe en el íleo y necesita el factor intrínseco y el calcio para atravesar la mucosa intestinal. Un segundo mecanismo de absorción relevante para las dosis terapéuticas altas es la difusión pasiva, que representa del 1 al 2% de la absorción total.⁷⁴ La vitamina B₁₂ debe unirse a la transcobalamina para el transporte y se almacena principalmente en el hígado y la médula ósea. Su metabolismo es enterohepático, con conversión en MeCbl y AdoCbl en los teji-



dos. El tiempo hasta el pico de concentraciones plasmáticas varía de 30 a 120 minutos para las formas parenterales y su excreción urinaria como fármaco no modificado representa del 50 al 98%.⁷⁵ No obstante, hay variación en los datos farmacocinéticos reportados en la bibliografía.

Las dosis administradas en la práctica clínica también varían y dependen de la enfermedad tratada y la condición general del paciente. En el caso de la deficiencia de vitamina B₁₂, ésta puede administrarse por vía oral o intramuscular. Los estudios muestran que la absorción oral de vitamina B₁₂ en dosis altas puede ser tan efectiva como la inyección intramuscular. 76 No obstante, determinados grupos de riesgo pueden requerir inyecciones (por ejemplo, debido a una absorción disminuida). Se prefiere la administración oral para el tratamiento a largo plazo. En la práctica clínica en América Latita se recomienda 1 mg al día de vitamina B₁₂ para un tratamiento inicial de un mes, seguido de un tratamiento de mantenimiento a dosis un poco más bajas. Las posologías frecuentes de la vitamina B₁₂ oral prescritas para tratar la neuropatía periférica en América Latina son de 1 a 25 mg al día. Los médicos eligen una dosis más alta de vitamina B₁₂ de acuerdo con la gravedad de los síntomas o el aumento de éstos. Los abordajes del tratamiento contra la neuropatía periférica son similares a los de la deficiencia (Cuadro 3). No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Administración de las vitaminas B neurotrópicas en combinación (tiamina, piridoxina y cianocobalamina)

La terapia de vitaminas combinada se basa en el concepto de mecanismos de acción molecular sinérgicos de las vitaminas individuales. 48,78,79 La hipótesis de sinergia se vuelve más viable debido al hecho de que las funciones de las coenzimas de la vitamina B₁, B₆ y B₁₂ muestran

varias superposiciones en las vías bioquímicas principales (**Cuadro 4**) y la neuropatía periférica, independientemente de su causa, es un proceso multifactorial que incluye varios factores, como desmielinización y estrés oxidativo. Tal como lo plantearon Calderón-Ospina y Nava-Mesa, la sinergia de la vitamina B neurotrópica en el sistema nervioso periférico puede verse facilitada particularmente por las funciones más prominentes de cada vitamina: las propiedades antioxidantes de la vitamina B₁, la función neuroprotectora de la vitamina B₆ y la función regeneradora de mielina de la vitamina B₁, 48

La combinación de la vitamina B₁, B₂ y B₁₂ se ha utilizado en la práctica clínica en todo el mundo durante décadas. Existen solo algunos ensayos clínicos, pero algunos estudios evaluaron este tema debido a la importancia de las vitaminas B neurotrópicas en los mecanismos fisiopatológicos en la neuropatía periférica. Un estudio controlado con placebo de 1991 evaluó el efecto de esta combinación en 33 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con neuropatía periférica diabética durante 18 semanas y encontró que la sensibilidad a la temperatura en las manos mejoró considerablemente. Los autores también advirtieron alivio significativo del dolor neuropático, con un 40% de alivio del dolor en el grupo de vitaminas B sin síntomas de recidiva después del cese frente a un 12% de alivio en el grupo que recibió placebo.80

Un estudio descriptivo de serie de casos que incluyó 310 pacientes con diabetes mellitus que recibieron 100 mg de vitamina B1 más 100 mg de vitamina B6 más 200 µg de vitamina B1 durante cuatro semanas mostró alivio del dolor clínico de al menos 2 puntos en una escala numérica de clasificación del dolor en el 87.4% de los casos. La limitación principal del estudio es su diseño observacional; según los autores, los pacientes que estaban tomando antibióticos se excluyeron, pero no mencionan la administra-

Cuadro 4. Afecciones con indicación de inyección de vitamina B₁₂ y regímenes de aplicación frecuentes de vitamina B₁₂ 66,76,77

Deficiencia de vitamina B₁₂

De 1000 a 2000 μg al día por vía oral o 1000 μg al día por vía intramuscular/subcutánea durante 7 días, seguidos de 7 dosis más días alternados durante 2 o 3 semanas y una dosis de mantenimiento mensual de 1000 μg.

En la práctica clínica, el tratamiento a menudo comienza con inyecciones una o dos veces a la semana durante 3 semanas y, cuando el paciente muestra mejoría, se da un tratamiento de mantenimiento por vía oral.

El tratamiento de la deficiencia leve a moderada puede iniciarse por vía oral con 500 a 1000 μg al día.

La deficiencia grave o grupos específicos de pacientes (por ejemplo, personas mayores, pacientes hospitalizados, diabéticos con síntomas de deficiencia neurológica y neuropatía periférica diabética) pueden tratarse con dosis más altas, aplicaciones más frecuentes o ambas.

Los pacientes con una absorción significativamente reducida (por ejemplo, con gastritis u otras enfermedades gastrointestinales) pueden recibir dosis de hasta 10 mg o 25 mg una o dos veces a la semana inicialmente durante alrededor de tres semanas, dependiendo de la condición en la que se encuentre el paciente, para asegurar una dosis de refuerzo. Si es necesario, pueden administrarse 25 mg a largo plazo una vez al mes

Neuropatía periférica

Similar al caso de la deficiencia.

Inicialmente se prescriben inyecciones, a menudo, seguidas de tratamiento oral para controlar los síntomas.

Cuando los pacientes tienen síntomas moderados a graves o neuralgia, se prescriben normalmente dosis altas de 10 o 25 mg. La terapia inyectable una o dos veces a la semana se mantiene durante alrededor de tres semanas, seguida de un tratamiento oral a largo plazo.

ción de otro tratamiento sintomático o etiológico contra la neuropatía periférica diabética.

La evidencia más reciente del efecto de las vitaminas B neurotrópicas en la neuropatía periférica deriva del estudio NENOIN (Estudio de No intervención con Neurobion®) en el que los sujetos con neuropatía periférica de diferente causa (diabetes mellitus, síndrome de túnel carpiano, idiopática, etc.) recibieron mononitrato de tiamina oral 100 mg más hidrocloruro de piridoxina 100 mg más cianocobalamina 5000 µg una vez al día durante tres meses.82 El resultado principal fue la reducción del Puntaje Total de Síntomas (TSS) y los desenlaces secundarios fueron el alivio evaluado por la Escala Visual Análoga (VAS) de las manifestaciones clínicas de dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo; calidad de vida (QoL) evaluada mediante el cuestionario de la Encuesta de Salud de Formato Corto 8 (SF-8) y la seguridad evaluada por los efectos adversos. La mayor reducción media en el TSS (66%) se observó en el subgrupo de pacientes diabéticos, seguido del síndrome del túnel carpiano (64.7%), neuropatía con más de una causa (64.3%), otras causas de neuropatía (62.7%) y neuropatía idiopática (57.7%). 83,84 El alivio medio en la VAS del dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo en la población total fue del 69.1, 63.5, 89.6 y 57.8%, respectivamente. La QoL (componente físico y mental) mejoró considerablemente entre todos los grupos.

CONCLUSIONES

Se espera que, debido al aumento drástico en la ocurrencia de diabetes, la prevalencia de la neuropatía periférica diabética aumente en forma continua en las próximas décadas en América Latina y en resto del mundo. Esto no solo aumenta los costos sanitarios, sino que también afecta considerablemente la vida de los pacientes. Para evitar las consecuencias a largo plazo, la neuropatía periférica debe tratarse de inmediato, lo que requiere un diagnóstico temprano. Hay varios tratamientos disponibles contra la neuropatía periférica, incluidas opciones farmacológicas, no farmacológicas y alternativas. Si bien los tratamientos farmacológicos solo apuntan a los síntomas, varias opciones se dirigen a la patogénesis subyacente, como las



vitaminas B neurotrópicas B₁, B₆ y B₁₂ que tienen efectos neuroprotectores y neurorregenerativos. En particular, la combinación de estas tres vitaminas (B₁, B₆ y B₁₂) se prefiere para el tratamiento de la neuropatía periférica debido a los efectos sinérgicos de las funciones principales de cada vitamina: las propiedades antioxidantes de la vitamina B₁, la función neuroprotectora de la vitamina B₆ y la función regenerativa de mielina de la vitamina B₁₂. Aunque existe evidencia clara de la eficacia proveniente de varios estudios realizados en seres humanos, la mayoría carece del poder y nivel de evidencia de un ensayo clínico con distribución al azar. Algunos pueden estar sesgados por el tratamiento concomitante de la diabetes, las comorbilidades, la evaluación clínica sin apoyo electrofisiológico y las dosis de vitamina B no estandarizadas. Se requieren ensayos clínicos con distribución al azar adicionales para confirmar la eficacia de las vitaminas B neurotrópicas en la neuropatía periférica como se ha demostrado a partir de la práctica clínica.

Las vitaminas B neurotrópicas para el tratamiento de la neuropatía periférica, independientemente de su causa, se han prescrito durante mucho tiempo en la práctica clínica en América Latina con buenos resultados. Según los síntomas, también se recetan frecuentemente en combinación con anticonvulsivos (dolor neuropático crónico) y fármacos antiinflamatorios esteroides (afecciones de dolor mixto). Debido a que los costos del tratamiento son importantes para los médicos y para los pacientes, especialmente en el sistema de salud pública, las vitaminas B representan una opción de tratamiento barata, considerando también la necesidad del tratamiento a largo plazo de la neuropatía periférica. Si la posología corresponde con las necesidades individuales y se garantiza la absorción, las vitaminas B pueden administrarse por vía oral o en forma de inyecciones. Los médicos en América Latina a menudo prefieren la administración parenteral en determinados grupos de pacientes (por

ejemplo, con enfermedades gastrointestinales o personas mayores), para el inicio del tratamiento y garantizar una dosis de carga, absorción adecuada o para controlar el apego.

Exención de responsabilidad

La asistencia en la redacción médica fue proporcionada por Dittmann Medical Writing (Hamburgo, Alemania), el trabajo fue financiado por P&G Health International.

REFERENCIAS

- Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 310. doi: 10.1136/jnnp.62.4.310.
- Hughes RAC. Peripheral neuropathy. BMJ 2002; 324: 466-469. doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
- Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. Eur J Epidemiol 2016; 31: 5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
- Amescua-Garcia C, Colimon F, Guerrero C, Jreige Iskandar A, Berenguel Cook M, Bonilla P, et al. Most relevant neuropathic pain treatment and chronic low back pain management Guidelines: A Change Pain Latin America Advisory Panel Consensus. Pain Med [Internet]. 2017; 19: 460-470. Available from: https://doi.org/10.1093/pm/pnx198
- de Moraes Vieira EB, Garcia JBS, da Silva AAM, Mualem Araujo RLT, Jansen RCS. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in Sao Luis, Brazil. J Pain Symptom Manage 2012; 44: 239-251. doi: 10.1016/j. jpainsymman.2011.08.014.
- Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. Altern Med Rev 2006; 11: 294-329.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition, Brussels, 2019 [accessed 9th June 2020].
- Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Publica Mex 2018; 60: 224-232. doi: 10.21149/8566.
- Cardoso MG de M, Weinstock JG, Sardá Júnior JJ. Adhesion to neuropathic pain treatment. Rev Dor 2016; 17: 107-109. DOI 10.5935/1806-0013.20160060.
- Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic po-

- lyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. J Diabetes Res 2016; 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
- Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, de Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2016; 8: 25. Available from: https://doi.org/10.1186/s13098-016-0126-8
- Ibarra RCT, Rocha LJ, Hernández OR, Nieves R, Leyva JR. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. Rev Méd Chil 2012: 1126-1131. doi: 10.4067/S0034-98872012000900004.
- 13. Lazo MLA, Bernabé-Ortiz A, Pinto ME, Ticse R, Malaga G, Sacksteder K, et al. Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle-income country: a cross-sectional study. PLoS One 2014; 9:e95403. doi: 10.1371/journal.pone.0095403.
- Ubaldo DGJ. Prevalencia de neuropatía periferica en diabetes mellitus. El Dilema la Enseñanza 2013; 27: 10-15.
- López JC. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. Rev Esp Méd Quir 2011; 16: 71-74.
- Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). J Diabetes Complications 2015; 29: 998-1002. doi: 10.1016/j. jdiacomp.2015.09.008.
- Barcelo A, Arredondo A, Gordillo-Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. J Glob Health 2017; 7: 20410. doi: 10.7189/jogh.07.020410.
- Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. Global Health [Internet]. 2013; 9: 3. Available from: https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-3.
- Arredondo A, De Icaza E. [The cost of diabetes in Latin America: evidence from Mexico]. Value Health [Internet]. 2011;
 14: S85-88. Available from: https://doi.org/10.1016/j. jval.2011.05.022.
- Landmann G. Diagnostik und Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie. Psychiatr Neurol 2012; 5: 13-16.
- Rudolph T, Farbu E. Hospital-referred polyneuropathiescauses, prevalences, clinical- and neurophysiological findings. Eur J Neurol 2007; 14: 603-608. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01758.x.
- Hanewinckel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology 2016; 87: 1892-1898. doi: 10.1212/ WNL.0000000000003293.

- Nold CS, Nozaki K. Peripheral neuropathy: Clinical pearls for making the diagnosis. JAAPA 2020; 33: 9-15. doi: 10.1097/01.JAA.0000615460.45150.e0.
- Johnson PC. Peripheral neuropathy volumes I and II. Edited by PJ, Dyck PK, Thomas EH, Lambert RB, vol I, 1165 pp, vol II, 2323 pp, Philadelphia, PA, W. B. Saunders Company, 1984. Muscle Nerve [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1984; 7: 685. Available from: https://doi.org/10.1002/ mus.880070818.
- Hanewinckel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2016; 21: 61-73. doi: 10.1111/jns.12170.
- Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, Hakim M, Koh JS, Pinzon R, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. J Diabetes Investig 2020. doi: 10.1111/jdi.13269.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008; 136: 380-387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
- Adams AS, Callaghan B, Grant RW. Overcoming barriers to diabetic polyneuropathy management in primary care. Healthcare 2017; 5: 171-173. doi: 10.1016/j.hjdsi.2016.10.003.
- Callaghan BC, Kerber K, Smith AL, Fendrick AM, Feldman EL. The evaluation of distal symmetric polyneuropathy: a physician survey of clinical practice. Arch Neurol 2012; 69: 339-345. doi: 10.1001/archneurol.2011.1735.
- Sadosky A, Hopper J, Parsons B. Painful diabetic peripheral neuropathy: results of a survey characterizing the perspectives and misperceptions of patients and health-care practitioners. Patient 2014; 7: 107-114. doi: 10.1007/s40271-013-0038-8.
- Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care 2001; 24: 250-256. doi: 10.2337/diacare.24.2.250.
- Ang GY, Yap CW, Saxena N. Effectiveness of diabetes foot screening in primary care in preventing lower extremity amputations. Ann Acad Med Singapore 2017; 46: 417-423.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care. Am Diabetes Assoc; 2019: 42: S1-193.
- 35. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. Endocr Pract 2017; 23: 207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.



- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guía Diagnóstico. Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 2016; 2: 39-42.
- Committee DCCPGE. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018; 42: S1-325.
- Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am 2013; 42: 747-787. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
- Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. Am Fam Physician 2010; 81: 887-892.
- Watson JC, Dyck PJB. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. Mayo Clin Proc 2015; 90: 940-951. doi: 10.1016/j.mayo-cp.2015.05.004.
- Al-Geffari M. Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. Int J Health Sci (Qassim) 2012; 6: 127-134. doi: 10.12816/0005988.
- Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Becattini C, Sferrazza Papa GF, Grifoni S, et al. Diagnostic performance of wells score combined with point-of-care lung and venous ultrasound in suspected pulmonary embolism. Acad Emerg Med 2017; 24: 270-280. doi: 10.1111/acem.13130.
- Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. Pain Med 2004; 5 Suppl 1: S9-27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04019.x.
- 44. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14: 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- Vilar S, Castillo JM, Munuera Martínez P V, Reina M, Pabón M. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Korean J Pain 2018; 31: 253-260. doi: 10.3344/kjp.2018.31.4.253.
- Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. Handb Clin Neurol 2014, 120: 891-914. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0.
- Hernando-Requejo V. Neurological pathology associated with vitamin B group deficiency: thiamine, folate and cobalamin. Nutr Hosp 2018; 35: 54-59. doi: 10.20960/nh.2289.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci Ther 2020; 26: 5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. Handbook of vitamins. 5th edition. CRC Press; 2013.
- Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes

- and its Panel on folate, other b vitamins, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. ASPEN position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. Nutr Clin Pract 2012; 27: 440-491. doi: 10.1177/0884533612446706.
- Cook CCH, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol Alcohol 1998; 33: 317-336. doi: 10.1093/oxfordjournals. alcalc.a008400.
- Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. Intern Med J [Internet]. 2014; 44: 911-5. Available from: https://doi.org/10.1111/imj.12522
- Brown GM, Reynolds JJ. Biogenesis of the water-soluble vitamins. Annu Rev Biochem 1963; 32: 419-462. doi: 10.1146/annurev.bi.32.070163.002223.
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. Nutrients 2016; 8: 68. doi: 10.3390/nu8020068.
- 56. Jeon J, Park K. Dietary vitamin B (6) Intake associated with a decreased risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. Nutrients 2019; 11: 1484. doi: 10.3390/ nu11071484.
- Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, Gonzalez-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences--an overview. Nutr Hosp 2007; 22: 7-24. doi: 10.3390/nu11071484.
- European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. EFSA J. 2006;1-480. doi: 10.2903/j.efsa.2022.e200102.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. N Engl J Med 1983; 309: 445-448. doi: 10.1056/NEJM198308253090801.
- Expert Group on Vitamins and Minerals (Institution). EVM 00/19/Revised Review of Vitamin B6. 2002.
- Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. Eur J Emerg Med [Internet]. 2005;12.
 Available from: https://journals.lww.com/euro-emergencymed/Fulltext/2005/04000/Pyridoxine_in_clinical_toxicology__a_review.7.aspx
- McCombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. J Neurol Sci 1984; 66: 117-126. doi: 10.1016/0022-510x(84)90147-3.
- Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol 2006; 5: 949-960. doi: 10.1016/ S1474-4422(06)70598-1.
- Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency.
 Handb Clin Neurol 2014; 120: 915-926. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
- Ortiz-Guerrero G, Amador-Munoz D, Calderon-Ospina CA, Lopez-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton pump inhibitors

- and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences. Neural Plast 2018; 2018: 5257285. doi: 10.1155/2018/5257285.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160. doi: 10.1056/NEJMcp1113996.
- Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. Drugs Aging 1998; 12: 277-292. doi: 10.2165/00002512-199812040-00003.
- McCaddon A. Vitamin B12 in neurology and ageing; clinical and genetic aspects. Biochimie 2013; 95: 1066-1076. doi: 10.1016/j.biochi.2012.11.017. Epub 2012 Dec 7.
- American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43: S7-13. doi: 10.2337/dc20-S001.
- Leevy CM, Baker H, Tenhove W, Frank O, Cherrick GR. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. Am J Clin Nutr 1965; 16: 339-346. doi: 10.1093/ajcn/16.4.339.
- Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. Ann Nutr Metab 2012; 61: 246-253. doi: 10.1159/000343115.
- 72. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RAM, van Wijngaarden JP, Zwaluw NL van der, Velde N van der, de Groot LCPGM. Dietary sources of Vitamin B-12 and their association with Vitamin B-12 status markers in healthy older adults in the B-PROOF Study. Nutrients 2015; 7: 7781-7797. doi: 10.3390/nu7095364.
- Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp Biol Med 2007; 232: 1266-1274. doi: 10.3181/0703-MR-67.
- Okuda K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: A historical review. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1999; 14: 301-308. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01863.x
- Kaushansky K, Kipps TJ. Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. McGraw Hill; 2015.

- Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev 2005;20:CD004655.
- 77. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003; 67: 979-986.
- Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. Nutr Rev 2016; 74: 281-300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
- Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Ribeiro MG, Fonseca A de S da, et al. B Vitamins for neuropathy and neuropathic pain. Vitam Miner 2017; 6: 2. doi: 10.4172/2376-1318.1000161.
- 80. Janka HU, Rietzel S, Mehnert H. Der einfluss von neurobion auf die temperatursensibilität bei patienten mit diabetischer polyneuropathie. Pharmakologie und Klinische Anwedung hochdosierter B-Vitamine. Steinkopff-Verlag Darmstadt. Springer; 1991: 87-97.
- 81. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of Vitamin B1, B6, and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. PJMHS 2013; 7: 801-804.
- 82. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. Asian J Med Sci 2018; 9: 32-40. doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510.
- 83. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Vitamin B1, B6, and B12 combination in the management of peripheral neuropathy symptoms in Indonesia: A sub group analysis of NENOIN Study. J Kedokt Indones 2018; 4: 43-49.
- 84. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Subgroup analysis of a 12-week, prospective, non-interventional study of high dose of Vitamin B1, B6 and B12 combination in the management of peripheral neuropathy symptoms in Indonesia. Medika 2018.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6779

Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular

Homocysteina, another cardiovascular risk factor.

Guillermo Murillo-Godínez

ANTECEDENTES

La hiperhomocisteinemia se ha considerado factor de riesgo independiente cardiovascular y neurológico; sin embargo, su corrección no ha derivado en disminución significativa de la incidencia de enfermedades en estos sistemas, por lo que se considera un tema aún en proceso de aclaración.

LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína ($C_4H_9N_1O_2S_1$ o ácido 2-amino-4-sulfamil butanoico) es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo libre; es el producto intermedio del metabolismo de la metionina en la síntesis de cisteína, la vía es bidireccional (transmetilación-remetilación) y está relacionada con el ácido fólico (vitamina B_9) y con las vitaminas B_1 , B_2 , B_6 y B_{12} como cofactores. 1,2,3,24,31,32,40,45,54,57,87 **Figura 1**

Los valores de referencia en plasma se incrementan con la edad y son mayores en el hombre.⁴ **Cuadro 1**

Para llevar a cabo la cuantificación sérica de la homocisteína, las técnicas inmunológicas son las más adecuadas, y entre las más utilizadas están: los inmunoensayos enzimáticos, el inmunoensayo de polarización fluorescente y la cromatografía de masas, que se considera el patrón de referencia para esta prueba. Se utiliza preferentemente plasma con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, aunque también puede usarse citrato o heparina. Entre los

Medicina Interna, Querétaro, Qro., México.

Recibido: 2 de agosto 2021 Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular. Med Int Méx 2022; 38 (4): 903-913.

www.medicinainterna.org.mx

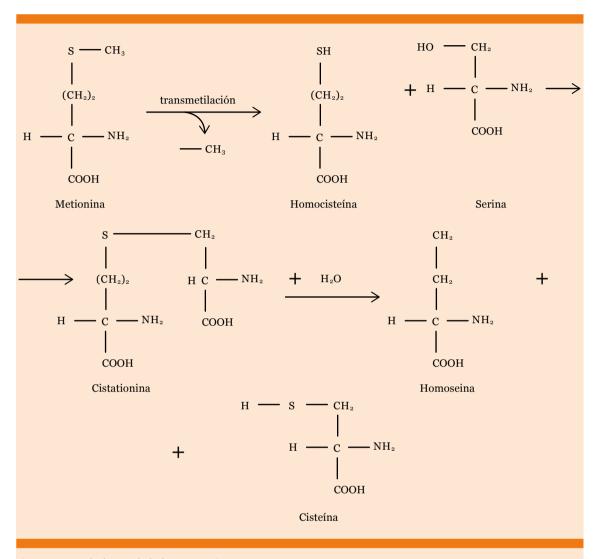


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína.

Cuadro 1. Valores de referencia de la homocisteína en plasma*

	Edad			
	12-19 años	20-39 años	40-59 años	Más de 60 años
Hombre	4.3-9.9	5.2-11.4	5.7-12.9	5.9-15-3
Mujer	3.3-7.2	3.7-10.4	4.1-10.2	4.9-11.6

^{*} En μ mol/L, 1 μ mol = 0.133 mg.



factores que pueden influir en el resultado está la lipemia.^{3,5,23,27,31} La sangre debe centrifugarse dentro de los primeros 30 minutos para evitar la falsa elevación causada por la liberación de homocisteína de los eritrocitos, pues esto aumenta la concentración en un 10% cada hora.

La hiperhomocisteinemia puede clasificarse en tres grados. **Cuadro 2**

En términos generales, la mayor parte de los laboratorios considera los siguientes valores de referencia: hombres: < 13 μ mol/L, mujeres: 10.1 y niños menores de 14 años: 11.3; en 2005 se propuso una subdivisión de los valores plasmáticos que no tiene en cuenta la edad ni el sexo de los sujetos: valores normales: < 13 μ mol/L, valores moderadamente elevados: 13-60, valores fuertemente elevados: > 60.90

En orina, los valores de referencia son 0.46-1.85 nmol homocisteína/mol creatinina (1 mol de creatinina = 113 g)²⁵ o 0-9 µmol/g creatinina.

Las concentraciones de homocisteína en plasma, en el embarazo, son menores a los de las no gestantes, ^{78,79} sobre todo en el segundo trimestre (**Cuadro 3**), ⁷⁰ por lo que para estable-

Cuadro 2. Grados de hiperhomocisteinemia

Leve ³¹ o	Intermedia ^{14,16,82}	Grave ^{14,31} o
moderada ^{14,66,82}	o moderada ³¹	severa ^{66,82}
16-24 ²⁶ o 16-	25-100 ²⁶ o 31-	Más de
30 ^{14,31,66,82}	100 ^{14,31,66,82}	100 ^{14,26,31,66,82}

En μmol/L.

Cuadro 3. Valores promedio en µmol/L de homocisteína plasmática en mujeres embarazadas

Sen			
8-16	20-28	36-42	Grupo control
5.6	4.3	5.5	7.9

cer el diagnóstico de hiperhomocisteinemia durante el embarazo se toman cifras mayores de 12 µmol/L.80

Para la detección de hiperhomocisteinemia, puede realizarse una prueba de carga de metionina: después de un ayuno de 10-12 horas, se ingieren 100 mg/kg de metionina y se toman muestras sanguíneas a las 0, 2, 4, 8, 12 y 24 horas²⁷ o a las 4, 6 y 8 horas⁸² para comparar las concentraciones de vitaminas B y de aminoácidos.

FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La importancia metabólica de la homocisteína puede resumirse como sigue:³¹

- Reciclamiento del folato intracelular.
- Catabolismo de colina.
- Catabolismo de betaína.
- Formación de cistationina.
- Formación de cisteína.

La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular fue identificado por primera vez por McCully en 196983 al observar un aumento de eventos tromboembólicos, incluidos el infarto del miocardio y el ictus, en pacientes con homocistinuria que se había descrito en 1962,84 un déficit hereditario (OMIM 236200, gen 21q22.3) de cistationina β sintetasa, en donde puede haber concentraciones séricas de homocisteína de 100-300 µmol/L; la prevalencia de esta enfermedad en todo el mundo es de 1 en 200,000 a 1 en 350,000 nacidos vivos, aunque puede ser más común en algunas partes del mundo (por ejemplo en Qatar es de 1 en 1800 o en Irlanda es de 1 en 40,000-65,000).8,46,54 Se han identificado en total nueve tipos de homocistinuria desde los puntos de vista bioquímico y clínico, siendo la primeramente descrita (llamada clásica) la más frecuente. 3,5,6,7,9,31,56 Además de los problemas

tromboembólicos, en la homocistinuria hay frecuentemente fenotipo marfanoide, retardo mental, osteoporosis y luxación del cristalino.⁸⁵ Existen directrices generales para el tratamiento de las homocistinurias de la Red y Registro Europeos de Homocistinurias y Defectos de la Metilación.⁵⁸

La hiperhomocisteinemia tiene asociación independiente con la aparición de ateroesclerosis y tromboembolismo recurrente. 29,33,35 En los casos de hiperhomocisteinemia, el riesgo relativo de infarto de miocardio es de 1.7-3.4, de ictus es de 2.5 y de vasculopatía periférica es de 6.8. Se encuentran valores elevados de homocisteína en más del 20% de los pacientes con enfermedad aterosclerótica, incluida la vasculopatía periférica y la enfermedad vascular pulmonar. 5,28,39,54 Los individuos homocigotos para la variante genética MTHFR 677 TT^a pueden tener un riesgo 16% mayor de cardiopatía coronaria en relación con grupos control.5,23 Un incremento de 5 mmol/L en la homocisteína plasmática puede aumentar el riesgo coronario en un 25 al 30%, una proporción similar a la que produce una elevación de 20 mg/dL del colesterol sérico.30 El aumento del riesgo que se relaciona con la concentración elevada de homocisteína en el plasma es similar en magnitud al que causan el tabaquismo y la hiperlipidemia^b.48

Las implicaciones clínicas de la hiperhomocisteinemia pueden agruparse de la siguiente manera:³⁰

Aterotrombosis: infarto agudo de miocardio, progresión de enfermedad coronaria conoci-

da, estenosis carotídea, enfermedad vascular cerebral isquémica, 89 enfermedad arterial periférica.

Enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda, trombosis venosa cerebral, tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad vascular cerebral.

Complicaciones obstétricas: preeclampsia grave, 50 desprendimiento prematuro de placenta, retardo en el crecimiento fetal, parto pretérmino, defectos del tubo neural, aborto de repetición. 81

Sistema óseo: la hiperhomocisteinemia está determinada como factor de riesgo potencial de osteoporosis.⁵¹

Enfermedades psiquiátricas.82

FISIOPATOLOGÍA

La hiperhomocisteinemia implica diversas acciones: altera la liberación de óxido nítrico a partir de las células endoteliales, estimula la proliferación de las células musculares lisas aterógenas y aumenta la oxidación de las LDL, por disminución de la formación de glutatión y acumulación de radicales libres, contribuye a la trombogénesis por activación de la proteína C y de las plaquetas, altera factores de la coagulación (por ejemplo, V, VII, XII, von Willebrand, hístico), inhibe la adherencia endotelial del t-PA, genera peróxido de hidrógeno con toxicidad celular directa, inhibe la síntesis y secreción de prostaciclina, interfiere en el metabolismo del ácido araquidónico, con aumento de la producción de tromboxano A2, inhibe la expresión endotelial de la trombomodulina, suprime la expresión endotelial del proteoglucano sulfato de heparán y afecta la actividad de unión a la antitrombina III del heparán, inhibe el transporte

^a En 1988 se describió la variante termolábil MTHFR C677T,²⁶ presente en el 10% de los individuos de raza caucásica, en un 20 al 30% de los pacientes con enfermedad vascular⁵³ y en un 8% de las mujeres embarazadas.⁷⁷

^b Hay quien dice que: "...en sujetos...con cifras elevadas de homocisteína (> 15 μmol/L) no se ha demostrado que tengan mayor predisposición de enfermedades cardiovas-culares..." (13, pág. 905).



intracelular de proteínas, inhibe la actividad de la ectoadenosina difosfatasa (ADPasa) en la superficie de las células endoteliales, y forma enlaces tioéster entre metabolitos de la homocisteína y distintas proteínas, como el fibrinógeno. 3,5,9,28,36,44,46,48,49,54,65

CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

El síndrome de Down⁸² incrementa los valores de homocisteína^c, al igual que: la posmenopausia, hipotiroidismo, insuficiencias renal y hepática, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias (leucemia linfoblástica aguda, cánceres de mama, ovario, páncreas), psoriasis, anemia perniciosa, vasculitis, enfermedad de Crohn, consumo de varios fármacos (corticosteroides, ciclosporina, fenitoína, metotrexato, trimetoprim, niacina, anticonceptivos con estrógenos, teofilina, carbamazepina, azaribina, óxido nitroso, óxido nítrico, colestiramina, colestipol, ácido nicotínico, isoniazida, fibratos, metformina, L-dopa, colestiramina, IBPs, anti-H₂, niacina, fenobarbital, primidona, andrógenos, ciclosporina A, análogos de adenosina, creatina, sulfasalazina, cafeína), tabaquismo, ingesta crónica de alcohol, deficiencias nutricionales de ácido fólico^d y de vitaminas B₆ y B₁₂, considerándose causa de dos terceras parte de los casos, 40 mutaciones de la vitamina B₁₂, dieta hiperproteica por aumento de consumo de metionina, y procesos agudos, considerándose un reactante de fase aguda, cirugía gastrointestinal, 2,3,5,23,27,31,56,60,66,67,68,71,82 todas estas condiciones se asociaron con mayor riesgo de trombosis y embolismo.⁷¹

TRATAMIENTO REDUCTOR

Se han realizado varios ensayos prospectivos con distribución al azar a gran escala (VISP, NORVIT, HOPE-2, SEARCH, CSPPT, etc.) para analizar la respuesta a la administración de ácido fólico y de vitaminas B₆ y B₁₂.

En el ensayo *Vitamin Intervention for Stroke Prevention* (VISP)¹⁰ se trató a los pacientes con antecedente de ictus con dos posologías diferentes de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂; aunque se observó una reducción dependiente de la dosis en las concentraciones de homocisteína, no hubo diferencias en cuanto a los eventos vasculares en los dos grupos.

En los ensayos Norwegian Vitamin Trial (NORVIT) y en el Western Norway B Vitamin Intervention Trial¹¹ se distribuyó al azar a los pacientes en cuatro grupos con antecedentes de infarto de miocardio para recibir: ácido fólico, vitamina B y vitamina B₁₂; ácido fólico y vitamina B₁₂; vitamina B₂ sola, o placebo. Después de un periodo de 39-78 meses de seguimiento, la homocisteína disminuyó en un 25% en el grupo tratado con ácido fólico y vitamina B₁₂; sin embargo, en estos pacientes no se apreciaron diferencias en la aparición de las variables principales de evolución: infarto de miocardio recurrente, ictus o muerte súbita por enfermedad coronaria, en comparación con los otros grupos de tratamiento. En el grupo tratado con los tres fármacos, hubo una tendencia marginal significativa hacia un porcentaje menor de ictus, pero también se observó una tendencia casi significativa hacia mayor porcentaje de infarto de miocardio.5

El ensayo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* 2 (HOPE-2)¹² fue un estudio mixto de prevención primaria y secundaria en pacientes con vasculopatía o diabetes a quienes se trató con ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ o placebo; aunque disminuyó significativamente la homocisteína con

^c Contrariamente, otros dicen que en el síndrome de Down y en el hipertiroidismo se encuentran valores menores a los intervalos de referencia.⁶⁸

^d En Estados Unidos, desde 1998, existe la fortificación obligatoria con 140 μg de ácido fólico/100 g de cereales para reducir el riesgo de nacimientos con defectos del tubo neural, ⁶⁴ riesgo presente en estados de hiperhomocisteinemia. ⁸⁶

el tratamiento, no hubo diferencias significativas en las variables primarias de evolución: infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular, en comparación con el placebo; hubo una disminución marginalmente significativa de los casos de ictus en los tratados con las vitaminas B.

El Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) es un ensayo con distribución al azar en 12,064 supervivientes de infarto de miocardio, en el que se analizan los resultados de la administración de simvastatina a dosis de 20 y 80 mg y de ácido fólico 2 mg más 1 mg de vitamina B_{12} en comparación con placebo; produciendo una reducción promedio de 3 a 4 µmol/L en la homocisteína; después de 6 años de seguimiento medio, la tasa general anual de los principales eventos vasculares es de aproximadamente el 3%. 59

En *The China Stroke Primary Prevention Trial* (CSPPT),⁷⁶ un estudio prospectivo con asignación al azar realizado en 20,702 adultos con hipertensión arterial, sin antecedente de ictus, se encontró que la administración combinada de enalapril y ácido fólico, en comparación con enalapril solo, redujo el riesgo de ictus en un 2.7% comparado con un 3.4% en el grupo control, sin diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en las frecuencias de eventos adversos.

Las dosis de ácido fólico son habitualmente de 0.4 a 1, o de 5-10 mg cada 24 horas (las dosis más altas en pacientes con insuficiencia renal); dosis de 0.1 mg/día son insuficientes; las de vitamina B_6 de 25-50 mg al día y de B_{12} de 400-1000 μg al día. 2,5,13,31 La administración de folato cuando existe deficiencia de vitamina B_{12} puede llevar a anemia megaloblástica, por lo que previamente debe verificarse la concentración de vitamina B_{12} . 28 Si no hay respuesta a la piridoxina (como puede ser en la mutación G307S), hay que añadir betaína (trimetilglicina), 6-9 g al día de la forma anhidra o 12-18 g al día de la forma

citrato, con el fin de que la homocisteína sea remetilada a metionina. 40,41,88 También es útil complementar la dieta con cisteína. 46

Para diferenciar entre deficiencia de ácido fólico y de vitamina B_{12} es útil la medición en sangre de ácido metilmalónico (valor de referencia: 70 a 270 nmol/L) y de homocisteína totale, la elevación de ambos indica deficiencia de vitamina B_{12} pero, si es únicamente de homocisteína, la deficiencia es de folatos; ^{34,37} cuando hay deficiencia de folatos, para mayor precisión, es preferible medir los valores de ácido fólico intraeritrocitario (valores de referencia: 166-940 ng/mL). ³⁴

La administración prolongada de vitamina B₂ por periodos prolongados puede ocasionar neuropatía periférica⁴² y lesión hepática;⁴³ en cuanto a la de ácido fólico o de vitamina B,,, los resultados de inocuidad son controvertidos: un estudio concluyó que el ácido fólico a dosis de 1 mg al día no redujo el riesgo de adenoma colorrectal y que se necesita más investigación para ver la posibilidad de que la administración complementaria de ácido fólico aumente el riesgo de neoplasia colorrectal.¹⁸ Otro estudio evidenció que el tratamiento con ácido fólico más vitamina B₁₂ se asoció con aumento en los resultados de cáncer y la mortalidad por todas las causas en pacientes con cardiopatía isquémica en Noruega.¹⁹ En un estudio previo⁵⁹ se había encontrado que, aunque las reducciones sustanciales a largo plazo en las concentraciones de homocisteína en sangre con suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ no habían tenido efectos benéficos en los resultados vasculares, tampoco se habían asociado con efectos ad-

^e La homocisteína total es la suma de las concentraciones de homocisteína unida a proteínas (el 80% del total) y la libre. La homocisteína libre se encuentra en forma oxidada, la cual se combina en sí misma para formar el dímero homocistina, y con cisteína para formar la forma disulfuro mixta cisteína-homocisteína. La forma reducida no unida a proteínas constituye el 1% de la concentración plasmática total de homocisteína.³⁸



versos en la incidencia de cáncer; algo similar encontró un estudio posterior al demostrar que la administración complementaria de ácido fólico no aumenta o disminuye sustancialmente la incidencia de cáncer en general, o en algún sitio específico durante los primeros cinco años de tratamiento.⁷⁵ Se ha reportado también que la administración de folato puede aumentar el riesgo de reestenosis coronaria en el stent.⁶²

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DEGENERATIVAS

En cuanto a la hiperhomocisteinemia y la enfermedad de Alzheimer, se ha encontrado correlación entre el diagnóstico confirmado de enfermedad de Alzheimer, elevación de concentración de homocisteína y disminución de las concentraciones de folatof y vitamina B₁₂.^{47,63} En un estudio¹⁵ se encontró que tras realizar una determinación inicial de la homocisteína, las personas que incrementaban una desviación estándar sobre la media de la determinación basal tenían un riesgo relativo de 1.8 de padecer enfermedad de Alzheimer; sin embargo, en una revisión16 de ocho estudios con distribución al azar, doble ciego, frente a placebo en ancianos sanos y con demencia, no hubo evidencias de los beneficios de la administración complementaria de ácido fólico con o sin vitamina B₁₂ como factor preventivo de demencia en ancianos sanos. No obstante, un metanálisis que incluyó 8669 personas¹⁷ parece confirmar los efectos benéficos de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico, encontrando asociación entre la hiperhomocisteinemia y la demencia, con riesgo de 1.35 por cada 5 µmol/L de aumento de la homocisteína; del mismo modo, la reducción media de la misma de 3 µmol/L, que se obtiene

La homocisteína actúa como agonista del receptor de glutamato *N*-metil-D-aspartato; esta sobreestimulación contribuiría a la patogenia de los síntomas neurológicos. ⁴⁶ La homocisteína también juega un papel importante en la fisiopatología y en la morbilidad y mortalidad de los enfermos con enfermedad de Parkinson. ⁵²

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Por el momento, la hiperhomocisteinemia sí tiene evidencias de que puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente, pero el tratamiento que la normaliza no ha mostrado beneficios substanciales^g, ^{20,21,22} y en algunos casos hay la posibilidad de efectos adversos, por lo que no cabe recomendar este tratamiento.⁵ Quizá deba implementarse la medición rutinaria de las concentraciones séricas de homocisteína, pues una elevación moderada de ésta puede encontrarse en el 5 al 7% de la población general.28 Desde el punto de vista práctico, en este momento se recomienda medirla y estudiarla en los pacientes con eventos coronarios sin otros factores de riesgo que lo expliquen y podría extenderse este estudio a los pacientes en edades tempranas.53 La llamada "controversia sobre la homocisteína"72 señala que la duración del seguimiento en la mayor parte de los estudios ha sido demasiado corta, el punto es que tales expectativas no son realistas para

con la administración complementaria de ácido fólico y vitamina B₁₂, conlleva disminución del riesgo de demencia de 0.78. De tal manera que la disminución de la hiperhomocisteinemia con ácido fólico y vitaminas B, aunque no reduzca la aterosclerosis temprana, podría interferir en el deterioro cognitivo y en la enfermedad de Alzheimer.⁶⁹

^f Hay quien dice que: "...la deficiencia de ácido fólico no causa enfermedad neurológica..."⁶¹ (en negritas en el original).

⁸ Hay quien afirma que: "...el uso de ácido fólico disminuye los valores de homocisteína y de cardiopatía isquémica (18%), trombosis venosa (25%) e ictus cerebral (24%)..."⁵⁵ o que "...los metanálisis indicaron un descenso del 18% de la frecuencia de apoplejías...".⁵⁶

la aterosclerosis porque la placa aterosclerótica generalmente tarda 30 a 40 años en convertirse en un evento clínico completo. Además, existe una clara diferencia entre la prevención primaria de las primeras etapas de un proceso de enfermedad y los intentos de intervenir después de un daño vascular demostrado (prevención secundaria). A pesar de que la terapia para reducir la homocisteína ha fracasado en varios ensayos relacionados con la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica, esto no ha eliminado la posibilidad de un papel benéfico para reducir la homocisteína en la prevención primaria de enfermedades.73 En opinión de algunos, por el momento, la homocisteína puede servir como marcador de enfermedad coronaria y vascular, en lugar de un factor causal.74

REFERENCIAS

- Rodwell VW. Biosynthesis of the nutritionally nonessential aminoacids. En: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's. Illustrated Biochemestry. New York: McGraw-Hill Education, 2018: 643-660.
- Clark D. Tromboembolismo venoso y estados hipercoagulables/Factores de riesgo cardiovascular no lipídicos. En: Griffin BP, Menon V (ed.). Manual de Medicina Cardiovascular. Barcelona: Wolters Kluwer: 2020: 386-637.
- Castillo TNP, Moreno LLC, Munive LMR, Souto RMG, Saturno CG, García JY, Santiago HJ. Laboratorio clínico ante el paciente cardiológico. Cardiopatía isquémica crónica.
 En: Ruesga ZEA, Saturno CG, eds. Cardiología. México: El Manual Moderno; 2011: 158-159,962.
- Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med 1999; 131 (5): 331-339. doi: 10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00003.
- Solaiman FA, Kim ESH, Cauthen CA, Grasso AW. Tromboembolia venosa y estados de hipercoagulación. Factores de riesgo cardiovascular no dislipidémicos. En: Griffin BP (ed.). Manual de Medicina Cardiovascular. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2013: 456,727-728.
- Costa K. Hematología. Estados de hipercoagulabilidad. En: Hughes HK, Kahl LK. The Johns Hopkins Hospital. Manual Harriet Lane de Pediatría. Barcelona: Elsevier; 2018: 379.
- Corona RJR. Genética. Homocistinuria. En: Rivera MR (dir.).
 Pediatría. Salud y enfermedad del niño y del adolescente.

- México: Federación de Pediatría del Centro, Occidente de México, Confederación Nacional de Pediatría de México, El Manual Moderno; 2017: 588.
- Shchelochkov OA, Venditti CP. Methionine. Homocystinuria (homocystinemia). En: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. Nelson. Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: 703-706.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338 (15): 1042-1050. doi: 10.1056/ NEJM199804093381507.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (5): 565-575. doi: 10.1001/jama.291.5.565.
- Ebbing M, Bønaa KH, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteinelowering B-vitamin trials. J Intern Med 2010; 268 (4): 367-382. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02259.x.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJO, Sheridan P, McQueen MJ, Pogue J, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. N Engl J Med 2006; 354 (15): 1567-1577. doi: 10.1056/NEJMoa060900.
- Guadalajara JF. Cardiología. México, Méndez Editores, 2018: 905, 948, 1017.
- 14. Blaha MJ, Ketlogetswe KS, Ndumele CE, Gluckman TJ, Blumenthal RS. Dislipidemia y otros factores de riesgo cardiacos. En: Walsh RA, Fang JC, Fuster V. Hurst. El corazón. Manual de Cardiología. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014: 233.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med 2002; 346: 476-483. doi: 10.1056/NEJMoa011613.
- 16. Malouf R, Grimley EJ. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD004514. doi: 10.1002/14651858.CD004514. pub2.
- Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8,669 participants. Alzheimers Dement 2011; 7 (4): 412-417. doi: 10.1016/j.jalz.2010.08.234.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. JAMA 2007; 297 (21): 2351-2359. doi: 10.1001/jama.297.21.2351.
- Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA 2009; 302 (19): 2119-2126. doi: 10.1001/jama.2009.1622.



- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2009. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub2.
- Miller ER, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, Bazzano LA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. Am J Cardiol 2010; 106 (4): 517-527. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.064.
- Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. Stroke 2010; 41 (6): 1205-1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.573410.
- Ridker PM, Libby P, Buring JE. Risk markers and the primary prevention of cardiovascular disease. Homocysteine. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: 894.
- 24. Saturno CG. Cardiología. México: El Manual Moderno; 2017: 248,357-358.
- Gómez GA, Casas GMC. Interpretación clínica del laboratorio. Bogotá: Panamericana; 2014: 330.
- Feliu J, Panizo C, Marcos M, Rifón J. El laboratorio en las enfermedades hematológicas, en: Prieto VJM, Yuste AJR. Balcells. La clínica y el laboratorio. Barcelona: Elsevier; 2019: 706-707.
- Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference. St. Louis Missouri: Elsevier; 2019: 513-514.
- Osuna AMM. Nuevos factores de riesgo cardiovascular.
 Homocisteína. En: Vargas BJ. Tratado de Cardiología.
 México: Sociedad Mexicana de Cardiología-Intersistemas;
- Nygard O, Nordreahaug JE, Refsum H, Ucland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997; 337 (4): 230-236. doi: 10.1056/NEJM199707243370403.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274 (13): 1049-1057. doi: 10.1001/ jama.1995.03530130055028.
- Matadamas ZC, Pérez CE, Hernández JJ, Majluf CA. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: hiperhomocisteinemia. Rev Med IMSS 2003; 41 (3): 235-249.
- Farías MG. Metabolismo de las proteínas. En: Manual de Bioquímica. Guadalajara: Universidad Autónoma de Guadalajara; 1972: 434-435.
- Martínez C, Vargas G. Cardiología preventiva. Factores de riesgo coronario. En: Martínez RMA (edit.). Tratado de Cardiología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México: Global Medical Comunication; 2019: 263-266.

- León GMG, Gutiérrez RM. Anemias megaloblásticas. En: Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos, su relación con las enfermedades que los producen. México: Prado; 2014: 248.
- Páramo FJA. Enfermedad tromboembólica arterial. En: Soto OI, Álvarez RMT (ed.). Hemorragia y trombosis en la práctica clínica. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia-Ergon; 2018: 416.
- Marfil RLJ. Estado hipercoagulable. Trombofilia. En: Jaime PJC, Gómez AD. Hematología. La sangre y sus enfermedades. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015: 174.
- Romero GF, Rodríguez CJ. Anemias megaloblásticas. En: Ruiz AGJ, Ruiz DGJ. Fundamentos de Hematología. México: Médica Panamericana; 2014: 59-60.
- Pintó SX. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. Med Integr 2000; 36 (5): 179-185.
- Fritsma GA. Evaluación del riesgo trombótico, en: Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México: Médica Panamericana; 2014: 788-790.
- Gil HA (dir.). Tratado de Nutrición. Madrid: Médica Panamericana; 2017: passim.
- Elsas LJ II, Acosta PB. Apoyo nutricional en la enfermedad metabólica hereditaria. Aminoácidos que contienen azufre. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (ed.). Nutrición en salud y enfermedad. México; McGraw-Hill Interamericana; 2002: II: 1190-1196.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine Abuse — A new megavitamin syndrome. N Engl J Med 1983; 309 (8): 445-448. doi: 10.1056/NEJM198308253090801.
- Yoshida I, Sakaguchi Y, Nakano M, Yamashita F, Hitoshi T. Pyridoxal phosphate-induced liver injury in a patient with homocystinuria. J Inherit Metab Dis 1985; 8 (2): 91. doi: 10.1007/BF01801674.
- Lazenby RB. Sistema cardiovascular. Causas de ateroesclerosis. En: Fisiopatología. México: El Manual Moderno; 2012: 528.
- 45. Mefford LC. Alteraciones del flujo sanguíneo y la regulación de la presión arterial. En: Norris TL. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud, conceptos básicos. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019: 726-727.
- Menkes JH. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos. En: Rowland LP, Pedley TA. Neurología de Merrit. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol 1998; 55 (11): 1449-1455. doi: 10.1001/archneur.55.11.1449.
- Gotlieb Al, Liu A. Vasos sanguíneos. En: Strayer DS (ed.).
 Rubin y Strayer. Patología. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer;
 2015: 595-596.

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock. En: Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Barcelona: Elsevier; 2015: 124.
- Martínez-Herrera FJ, Polo-Soto S, Chacón-Calderón AE, Ibarra-Herrera JE, Pérez-García O. Asociación de los niveles séricos de homocisteína y preeclampsia. Rev Sanid Milit Mex 2002; 56 (5): 216-219.
- 51. Morales GM. Homocisteína y metabolismo óseo. Residente 2009; 4 (1): 13-17.
- Martínez LE, Martínez HR, Del Roble VM, Sampallo E, Aguirre RA, González HC, y cols. Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. Rev Mex Neuroci 2003; 4 (6): 413-418.
- Barrera CE. Enfermedad isquémica. Evento coronario agudo. En: Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P. Tratado de Medicina Interna. Bogotá: Celsus; 2005; I: 333.
- Rodés TJ, Guardia MJ. Medicina Interna. Barcelona: Masson; 2004; I: 890/II: 2649, 3198.
- Gil de Extremera B. Factores de riesgo cardiovascular. En: Rozman C, Cardellach F (dir.). Farreras I Rozman. Medicina Interna. Barcelona: Elsevier; 2020; I: 472.
- 56. Hoffbrand AV, Longo N. Anemias megaloblásticas. Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (ed.). Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw-Hill Education; 2018: 1-22: 702-3018.
- Schiff M, Blom H. Homocistinuria e hiperhomocisteinemia.
 En: Goldman L, Schafer Al, Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Elsevier; 2017; 2: 1405-1409.
- European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (http://www.e-hod.org) (consultado el 10 de marzo de 2020).
- 59. Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parroquia de S, Collins R. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. A Randomized Trial. JAMA 2010; 303 (24): 2486-2494. doi: 10.1001/jama.2010.840.
- Deitcher S. Estados hipercoagulables, en: Carey WD. Diagnóstico clínico y tratamiento de Cleveland Clinic. México: El Manual Moderno; 2012: 591.
- 61. Zhou A, Regenboen T, Jackups R, Blinder M. Trastornos hematológicos y tratamiento transfusional. Anemia macrocítica megaloblástica. En: Bhat P, Dretier A, Gdowski M, Ramgopal R, Williams D (ed.). Manual Washington ® de Terapéutica Médica. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017: 655.
- Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Börner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 2004; 350 (26): 2673-2681. doi: 10.1056/NEJMoa032845.
- Gil NE. Biomarcadores y enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Médica Panamericana; 2002: 306.

- 64. Carmel R. Megaloblastic anemias: Disorders of impaired DNA synthesis. En: Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019: 932.
- 65. Mandava P. Homocystinuri. Homocysteinemia. Medscape® 2018 jul. 27 (https://emedicine.medscape.com/article/1952251-overview), (consultado el 11 de marzo de 2020).
- Rosenson RS, Smith C, Bauer KA. Overview of homocysteine. UptoDate® 2019 nov. 13 (Topic 6837 Version 42.0).
- Townsley DM, Rodgers GP. Deficiencia de vitamina B₁₂ y folato. En: Rodgers GP, Young NS. Bethesda. Manual de Hematología. Barcelona: Wolters Kluwer: 2019: 37.
- Nicoli D, Mark LC, McPhee SJ. Guía para las pruebas diagnósticas. México: McGraw-Hill Interamericana; 2018: 156.
- 69. Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels with folic acid and B-vitamins do not reduce early atherosclerosis but could interfere with cognitive decline and Alzheimer's disease. J Thromb Thrombolysis 2013; 36 (3): 258-262. doi: 10.1007/s11239-012-0856-x.
- Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocystein levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (3): 660-664. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70269-3.
- Weinblat ME. Hemorrhage and thrombosis, en: Friedman SB, Fisher MM, Kenneth SS, Alderman EM. Comprehensive Adolescent Health Care. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book; 1998: 445.
- Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy.
 J Inherit Metab Dis 2011; 34 (1): 93-99. doi: 10.1007/ s10545-010-9151-1.
- Aśok CA. Megaloblastic anemias. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology. Basic principles and practice. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: 544-545.
- Park D. Peripheral vascular disease. En: Rakel D. Integrative Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012: 239.
- Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. Lancet 2013; 381 (9871): 1029-1036. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7.
- 76. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China. The CSPPT Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 313 (13): 1325-1335. doi: 10.1001/jama.2015.2274.
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340 (1): 9-13. doi: 10.1056/NEJM199901073400102.
- López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in pree-



- clampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108 (1): 45-49. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00367-6.
- McDonald SD, Walker MC. Homocysteine levels in pregnant women who smoke cigarettes. Med Hypotheses 2001; 57 (6): 792-796. doi: 10.1054/mehy.2001.1495.
- 80. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. J Obstet Gynecol 2002; 99 (2): 333-341. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01760-4.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Tom KA. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2000; 74 (6): 1196-1199. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01595-8.
- 82. Rodríguez-Pérez A, Muñoz-Delgado G. Homocisteína. En: Rodríguez GJL (dir. gral.). Medicina Interna (Green Book). Grupo Científico D.T.M.®-Madrid: Marbán Libros, 2015; 3: 1898-1901.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.
- Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern

- Ireland. Arch Dis Child 1962; 37: 505-513. doi: 10.1136/adc.37.195.505.
- Espinosa GE. Neuropediatría, en: Toro GJ, Yepes SM, Palacios SE. Neurología. México: El Manual Moderno; 2010: 794.
- DeBusk R. Clínica: genómica nutriciona. En: Kathleen ML, Raymond JL. Krause. Dietoterapia. Barcelona: Elsevier; 2013: 310.
- 87. Nelson DL, Cox MM. Oxidación de aminoácidos y producción de urea. En: Bioquímica. Omega: Lehninger; 2017: 691.
- Porter RS (dir.). Trastornos hereditarios del metabolismo.
 En: El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Buenos
 Aires: Médica Panamericana; 2020: 2650-2651.
- 89. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. Stroke 2000; 31 (5): 1069-1075. doi: 10.1161/01.str.31.5.1069.
- Gulletta E. Aparato cardiovascular. Los factores de riesgo cardiovascular. Homocisteína. En: Antonozzi I, Gulletta E. Medicina de laboratorio. Fundamentos y aplicaciones en el diagnóstico clínico. México: Médica Panamericana; 2016: 234.

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.v38i4.6831

Estigmatización de pacientes con obesidad en el contexto médico y social

Stigmatization of patients with obesity in the medical and social context.

Christian Emmanuel Guendulain-Sernas, ¹ Isaías Hernández-Torres, ² Geovani López-Ortiz³

Resumen

El estigma del peso se define como el rechazo y la denigración social que sufren las personas que no cumplen con las normas sociales imperantes sobre el peso y la forma corporal, éstas son características visibles y específicas que no pueden ocultarse y que pueden dar lugar a actitudes negativas, estereotipos, prejuicios y discriminación, lo cual, sumado a los problemas que conlleva el sobrepeso y la obesidad, propicia una serie de consecuencias negativas para la salud de los afectados. El estigma del peso, lejos de incidir en el decremento de éste, puede exacerbarlo, por tal motivo, es importante abordar el problema del sobrepeso desde una perspectiva integral y promover iniciativas en el contexto médico y social, destinadas a prevenir el estigma y la discriminación de personas con esta condición.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; sobrepeso; estigma social; discriminación social.

Abstract

Weight stigma can be defined as rejection and social denigration suffered by people who do not follow the prevailing social norms about weight and body shape, these are visible and specific characteristics that cannot be hidden and that can lead to negative attitudes, stereotypes, prejudices, and discrimination, which, added to the problems associated with overweight and obesity lead, to a series of negative consequences for the health of people affected. The stigma of weight far from influencing its decrease can exacerbate it, for this reason, it is important to address the problem of overweight from a comprehensive perspective and promote initiatives in the medical and social context, for preventing stigma and discrimination against people with this condition.

KEYWORDS: Obesity; Overweight; Social stigma; Social discrimination.

- ¹ Médico pasante de servicio social de la licenciatura de Médico cirujano, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Oaxaca, Oaxaca, México.
- ² Coordinador de docencia, profesor asociado C.
- ³ Coordinador de investigación, profesor asociado C.

Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 25 de agosto 2021 Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia

Geovani López Ortiz geovani.lorz@fmposgrado.unam.mx

Este artículo debe citarse como: Guen-

dulain-Sernas CE, Hernández-Torres I, López-Ortiz G. Estigmatización de pacientes con obesidad en el contexto médico y social. Med Int Méx 2022; 38 (4): 914-920.



ANTECEDENTES

El estigma del peso se define como el rechazo y la denigración social que sufren las personas que no cumplen con normas sociales, preconcebidas o impuestas, sobre el peso y la forma corporal que deben tener los individuos; esto puede dar lugar a actitudes negativas, estereotipos, prejuicios y discriminación en personas que tienen sobrepeso y obesidad.^{1,2,3}

La discriminación por el peso es la cuarta forma de discriminación más frecuente entre los adultos, después de la discriminación por edad, sexo y grupo étnico; las personas con incrementos visibles en el índice de masa corporal (IMC) pueden ser consideradas como flojas, sedentarias e indiferentes a los problemas de salud que conlleva su afección. Se ha señalado que los individuos con este tipo de estigmas sociales pueden -en paralelo a los problemas ocasionados por el aumento en el IMC-, tener consecuencias adversas para su salud e, incluso, mayor ansiedad y estrés, lo que puede aumentar el consumo excesivo de alimentos y agravar su condición metabólica. Debido a esto, cuando se busca implementar un plan para la reducción de peso, éste debe estar libre de estigmatización o presión social y estructurarse de forma saludable, realista e individualizado en función del estado de salud de los pacientes, tomando en cuenta comorbilidades y necesidades personales. 4,5,6

SOBREPESO Y OBESIDAD Y SU EFECTO EN LA SALUD

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo de diversas enfermedades, entre las que destacan: diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico, dislipidemia, síndrome metabólico, distintos tipos de cáncer (por ejemplo, útero, cervicouterino, de endometrio, esófago, recto, hígado, entre otros), infertilidad en mujeres y disfunción eréctil

en hombres, osteoartritis, trastornos mentales, enfermedades cardiacas, accidentes cerebrovasculares, apnea del sueño, así como otras complicaciones respiratorias, y es un factor de riesgo importante de cuadros graves en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.^{7,8,9}

Aunado a lo anterior, se ha determinado que el sobrepeso y la obesidad, en todo el mundo, están asociados con más de 4 millones de muertes anuales y 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Cerca del 25% del total de las muertes y discapacidades relacionadas con un IMC alto ocurren en personas con un IMC de 25 a 30.10 Esto pone en perspectiva el efecto en la salud del sobrepeso y la obesidad en el mundo y promueve una reflexión más profunda de cómo debe abordarse esta problemática.

CONSIDERACIONES RESPECTO A LA DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud. Un IMC superior a 25 se considera sobrepeso y más de 30 obesidad. Sin embargo, definir la obesidad solo con incrementos en el IMC tiene una serie de limitaciones, debido a que no toma en consideración aspectos relacionados con la composición corporal, así como otros componentes.^{11,12}

En muchas ocasiones se ha discutido acerca de la definición de obesidad, catalogándola como una enfermedad o un factor de riesgo; el uso de diferentes etiquetas o terminologías puede influir en el manejo de los pacientes, esto tiene profundas implicaciones en términos de responsabilidad y cuidado de los mismos, ya que considerar a la obesidad solo una enfermedad puede ir en detrimento de las responsabilidades y el empoderamiento del paciente respecto a su padecimiento, motivo por el cual estos aspectos

deben valorarse y analizarse desde una perspectiva integral y objetiva; en este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como otras asociaciones médicas en el mundo, han definido a la obesidad como una enfermedad o un proceso patológico multifactorial con un efecto negativo en la salud de las personas que la padecen.¹

Debido a la estigmatización que pueden tener las personas con obesidad en 2017 la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE) propuso el término de "enfermedad crónica basada en la adiposidad".⁶

GANANCIA DE PESO Y OBESIDAD

Frecuentemente, como creencia popular e incluso por parte de los profesionales de salud, la fisiología de la obesidad se simplifica mediante la siguiente ecuación: peso corporal = calorías que entran - calorías que salen, limitando con ello la existencia del sobrepeso y obesidad a la ingesta, el ejercicio y aspectos volitivos hacia el consumo de alimentos, esta forma de ver el incremento del IMC queda incompleta, ya que deja de contemplar aspectos metabólicos, bioquímicos, fisiológicos, genéticos, epigenéticos, privación del sueño o disritmia circadiana, estrés psicológico, disruptores endocrinos, medicamentos y efectos intrauterinos, los cuales pueden tener un efecto importante en dicho incremento;^{1,13} esto ha llevado a proponer que la sobrealimentación y la reducción de la actividad física, en un porcentaje importante de casos, podrían ser síntomas más que causas fundamentales de la obesidad.13 De ahí la necesidad de un abordaje integral en su tratamiento y control.

ESTIGMATIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON OBESIDAD

El estigma se basa en creencias y actitudes negativas, las cuales se manifiestan mediante prejuicios, rechazo, estereotipos y discriminación hacia personas que nacen con una condición determinada o que dicha condición se ha adquirido a lo largo de la vida. Históricamente, la estigmatización proviene de un proceso de categorización social que consiste en identificar la posición de las personas en la sociedad, con un criterio basado en el valor atribuido a su pertenencia a un grupo y puede resumirse como la concurrencia de las siguientes acciones: 14,15,16

- Etiquetar y distinguir las diferencias.
- Estereotipar a los individuos estigmatizados como diferentes de forma negativa.
- Separar o excluir al individuo etiquetado, es decir, diferenciar a las personas etiquetadas de las que no lo están.
- Tener reacciones negativas hacia los individuos estigmatizados.
- Discriminar al grupo etiquetado ocasionando deshumanización.
- Realizar estas acciones a través de vías económicas, sociales y políticas para disminuir el poder de la población etiquetada.

En la esfera social, se tiene la creencia de que el sobrepeso y la obesidad son situaciones puramente autoinfligidas, atribuyéndose a las malas decisiones de los individuos, lo que permite culparlos, devaluarlos, deshumanizarlos y asociar con esta condición numerosos estereotipos negativos, como la pereza, la incompetencia, la falta de fuerza de voluntad, el estilo de vida poco saludable y la falta de inteligencia. ¹⁷⁻²³ Esto, per se, no aporta elementos útiles que puedan ocuparse para incidir en el decremento del IMC y repercute negativamente en las personas catalogadas con estas etiquetas. Algunos investigadores han argumentado que el estigma y la discrimi-



nación por el peso son similares y comparables con el racismo y el sexismo, ya que éstos se han reportado en varios entornos, incluida la educación y la atención médica y son potenciados por los medios de comunicación.^{22,24,25} Por tal motivo, es necesario que, en paralelo a las estrategias enfocadas a la disminución del sobrepeso y la obesidad, se generen intervenciones que disminuyan la estigmatización en las personas con estas afecciones.

ESTIGMATIZACIÓN EN LA ATENCIÓN MÉDICA POR PARTE DEL PERSONAL DE SALUD

Se ha reportado que dentro de la práctica médica, una parte importante de profesionales de la salud acostumbra a mostrar altos niveles de prejuicio contra los pacientes obesos, ya que asumen que la obesidad se asocia con características negativas, como el incumplimiento por parte del paciente y admiten que preferirían evitar tratar con pacientes con esta afección;23 asimismo, se ha señalado que cuando el personal de salud resalta desde una connotación peyorativa el exceso de peso en los pacientes, se perpetúa su estigmatización, ya que suelen culparse y avergonzarse por ello, esto puede generar incertidumbre y estrés, los cuales, aunados a la condición metabólica de los pacientes, pueden empeorar su estado de salud.2 Por tanto, el estigma puede ser una consecuencia no deseada de los esfuerzos para perder peso por parte de los profesionales de la salud, como consecuencia, los pacientes perciben una atención de menor calidad y se predisponen a esperar o temer juicios negativos y malos tratos en los entornos clínicos, evitando buscar más atención médica, cancelando sus próximas citas y evadiendo recomendaciones o cuidados sanitarios preventivos. 5,23,25,26,27

Efectos fisiológicos de la estigmatización en el paciente con obesidad

Se ha señalado que el estigma del peso se asocia con una serie de consecuencias negativas para la salud psicológica y puede desencadenar cambios fisiológicos y conductuales relacionados con alteraciones metabólicas y mayor aumento de peso.^{2,20,28} La estigmatización hacia el sobrepeso y obesidad puede llegar a ser contraproducente, ya que sentirse estigmatizado y ser explícitamente consciente de las exclusiones o los malos tratos condiciona estresores diarios, síntomas físicos y emociones negativas.^{28,29}

Desde el punto de vista psicológico, el estigma del peso, más que la obesidad en sí misma, puede ser especialmente perjudicial para la salud mental y se asocia con la interiorización del estigma, la presión social para perder peso y mayor insatisfacción corporal, lo que conlleva mayor riesgo de padecer afección de la función cognitiva y la conducta alimentaria, mayores niveles de ansiedad, aislamiento social, consumo de sustancias, baja autoestima, depresión, ideas suicidas, demencia, descuido de la higiene e imagen corporal, y se asocia con una autopercepción de peor estado de salud que conlleva a la aparición o falta control de comorbilidades. 6,30,31,32 Además, contrario a lo que se piensa en el contexto actual, la percepción de discriminación por el peso se asocia con mayor riesgo de aparición y mantenimiento de la obesidad.28 Se ha señalado que cuando las personas obesas experimentan el estigma del peso, su alimentación aumenta, su autorregulación disminuye y sus concentraciones de cortisol son más altas en relación con grupos control.^{2,19,33} De ahí la imperiosa necesidad de contemplar el estigma de peso como parte del problema para atenuar los efectos del sobrepeso y la obesidad e incidir en su decremento.

DESESTIGMATIZACIÓN EN EL PERSONAL DE SALUD

Es esencial que el estigma de la obesidad sea abordado por todos los ámbitos de la sociedad y es de especial importancia la implicación de los profesionales de la salud para garantizar que la atención sanitaria de las personas con obesidad no se vea afectada negativamente por su peso.⁵

Todo el personal de salud debe ser educado sobre lo que es el estigma del peso, cómo se perpetúa, las formas sutiles en las que se manifiesta y el efecto que tiene en los pacientes, a fin de no deshumanizar al individuo y establecer una atención centrada en el paciente.^{2,25,34}

Respecto al abordaje para la pérdida de peso, ésta debe ser humana, objetiva e integral, ya que de otra manera los pacientes pueden sentirse fracasados y decepcionados ante la falta de cumplimiento de metas de control.³⁵

Fruh y su grupo,²⁵ citando a la Sociedad de Obesidad de Estados Unidos, mencionan algunas estrategias específicas para reducir el estigma dentro de la práctica médica:

- Considerar que los pacientes pueden haber tenido experiencias negativas con otros profesionales de la salud en relación con su peso y acercarse a ellos con sensibilidad.
- Reconocer la compleja causa de la obesidad y comunicarlo a colegas y pacientes para evitar perpetuar estereotipos de que la obesidad es atribuible a la fuerza de voluntad personal.
- Explorar todas las causas de los problemas que sobrevienen, no solo el peso.
- Reconocer que muchos pacientes han intentado perder peso repetidamente.

- Hacer hincapié en los cambios de estilo de vida y no sólo en la cifra de la báscula.
- Ofrecer consejería de calidad con recomendaciones concretas en lugar de limitarse a señalar la necesidad de perder peso.
- Reconocer la dificultad que implica hacer modificaciones en el estilo de vida.
- Reconocer que las pequeñas pérdidas de peso pueden dar lugar a importantes beneficios para la salud.
- Crear un entorno inclusivo y adecuado para la atención médica, con infraestructura apropiada, sillas grandes y sin brazos en las salas de espera, equipos médicos y batas para paciente de tamaños adecuados.

CONCLUSIONES

El estigma del peso es un fenómeno que surge como resultado de un proceso complejo de categorización social en el que influye en gran medida la falta de información acerca de los procesos fisiológicos implicados en la causa de la obesidad.

Como sociedad, es importante reconocer el estigma de la obesidad como un problema de salud global que repercute negativamente en la salud mental y la calidad de vida, entorpece los esfuerzos para modificar el peso y puede dar lugar a actos de discriminación.

Es importante que el personal de salud reconozca sus propios prejuicios, elimine la estigmatización hacia el peso y fortalezca la empatía en la esfera de la atención médica, esto permitirá ejercer una práctica centrada en el paciente.

El estigma del peso tiene un efecto negativo en los pacientes con obesidad y remarca la



necesidad de promover iniciativas educativas, normativas y jurídicas destinadas a prevenir tal estigma, así como sus consecuencias en la salud.

REFERENCIAS

- Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. Nat Med 2020; 26 (4): 485-97. doi: 10.1038/s41591-020-0803-x.
- Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, Major B, Robinson E, Sutin AR, et al. How and why weight stigma drives the obesity "epidemic" and harms health. BMC Med 2018; 16 (1): 123. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1116-5.
- Gómez-Pérez D, S Ortiz M, L Saiz J. The effects of weight stigmatization on obese people and health care professionals. Rev Med Chil 2017; 145 (9): 1160-4. doi: 10.4067/ s0034-98872017000901160.
- Puhl RM, Andreyeva T, Brownell KD. Perceptions of weight discrimination: prevalence and comparison to race and gender discrimination in America. Int J Obes (Lond) 2008; 32 (6): 992-1000. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.22.
- Fulton M, Srinivasan VN. Obesity, stigma and discrimination. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Jung F, Spahlholz J, Hilbert A, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Impact of weight-related discrimination, body dissatisfaction and self-stigma on the desire to weigh less. Obes Facts 2017; 10 (2): 139-51. doi: 10.1159/000468154.
- Obesity. Mayo Clinic [Internet]. [citado 8 de junio del 2021].
 Disponible en: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742.
- UpToDate. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation [Internet]. [citado 8 de junio del 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/obesity-inadults-overview-of-management.
- NIH. Overweight and Obesity [Internet]. [citado 8 de junio del 2021]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/ health-topics/overweight-and-obesity.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017; 377 (1): 13-27. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1614362.
- WHO. Obesity [Internet]. [citado 15 de junio del 2021].
 Disponible en: https://www.who.int/health-topics/obesity.
- Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 1 en adultos con IMC de 30 a 34.9 kg/m2. Guía de Evidencias y Recomendaciones. Ciudad de México [Internet]. [citado 15 de junio del 2021]. Disponible en: http://cenetec-difusion. com/CMGPC/SS-353-16/ER.pdf.
- Clair M, Daniel C, Lamont M. Destigmatization and health: Cultural constructions and the long-term reduction of

- stigma. Soc Sci Med 2016; 165: 223-32. https://doi. org/10.1016/j.socscimed.2016.03.021.
- Di Pasquale R, Celsi L. Stigmatization of overweight and obese peers among children. Front Psychol 2017; 8: 524. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00524.
- Lydecker JA, O'Brien E, Grilo CM. Parents have both implicit and explicit biases against children with obesity. J Behav Med 2018; 41 (6): 784-91. doi: 10.1007/s10865-018-9929-4.
- Lin C-Y, Tsang HWH. Stigma, health and well-being. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (20): 7615. doi: 10.3390/ijerph17207615.
- Thiel A, John JM, Carl J, Thedinga HK. Weight stigma experiences and physical (in)activity: A biographical analysis. Obes Facts 2020; 13 (3): 386-402. https://doi. org/10.1159/000507936.
- Bernard M, Fankhänel T, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski
 Does weight-related stigmatisation and discrimination depend on educational attainment and level of income? A systematic review. BMJ Open 2019; 9 (11): e027673. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027673.
- Vadiveloo M, Mattei J. Perceived weight discrimination and 10-year risk of allostatic load among US adults. Ann Behav Med 2017; 51 (1): 94-104. doi: 10.1007/s12160-016-9831-7.
- Stangl AL, Earnshaw VA, Logie CH, van Brakel W, C Simbayi L, Barré I, et al. The Health Stigma and Discrimination Framework: a global, crosscutting framework to inform research, intervention development, and policy on healthrelated stigmas. BMC Med 2019; 17 (1): 31. doi: 10.1186/ s12916-019-1271-3.
- Kersbergen I, Robinson E. Blatant dehumanization of people with obesity. Obesity (Silver Spring) 2019; 27 (6): 1005-12. doi: 10.1002/oby.22460.
- Christian A, Parekh B, Koritzky G. Bias and discrimination against men with overweight in the military. Health Psychol Open 2020; 7 (2): 2055102920985374. doi: 10.1177/2055102920985374,
- Brewis A, SturtzSreetharan C, Wutich A. Obesity stigma as a globalizing health challenge. Global Health 2018; 14 (1): 20. https://doi.org/10.1186/s12992-018-0337-x.
- Gupta N, Bombak A, Foroughi I, Riediger N. Discrimination in the health care system among higher-weight adults: evidence from a Canadian national cross-sectional survey. Health Promot Chronic Dis Prev Can 2020; 40 (11-12): 329-35. doi: 10.24095/hpcdp.40.11/12.01.
- Fruh SM, Nadglowski J, Hall HR, Davis SL, Crook ED, Zlomke
 K. Obesity stigma and bias. J Nurse Pract 2016; 12 (7): 425-32. https://doi.org/10.1016%2Fj.nurpra.2016.05.013.
- Makowski AC, Kim TJ, Luck-Sikorski C, von dem Knesebeck O. Social deprivation, gender and obesity: multiple stigma? Results of a population survey from Germany. BMJ Open 2019; 9 (4): e023389. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023389.
- Kendig MD, Morris MJ, Samaras K. Mendacity: The tendency to lie or deceive. A cautionary tale in obesity research,

- stigma, and headlining. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 598713. doi: 10.3389/fendo.2020.598713.
- Gerend MA, Sutin AR, Terracciano A, Maner JK. The role of psychological attribution in responses to weight stigma. Obes Sci Pract 2020; 6 (5): 473-83. doi: 10.1002/osp4.437.
- Sutin AR, Stephan Y, Grzywacz JG, Robinson E, Daly M, Terracciano A. Perceived weight discrimination, changes in health, and daily stressors: Discrimination, Health, and Daily Stress. Obesity (Silver Spring) 2016; 24 (10): 2202-9. doi: 10.1002/oby.21598.
- Brewis A, Trainer S, Han S, Wutich A. Publically misfitting: Extreme weight and the everyday production and reinforcement of felt stigma. Med Anthropol Q 2017; 31 (2): 257-76. doi: 10.1111/mag.12309.
- Araiza AM, Wellman JD. Weight stigma predicts inhibitory control and food selection in response to the salience of weight discrimination. Appetite 2017; 114: 382-90. doi: 10.1016/j.appet.2017.04.009.

- Oliver MD, Datta S, Baldwin DR. A sympathetic nervous system evaluation of obesity stigma. PLoS One 2017; 12 (10): e0185703. doi: 10.1371/journal.pone.0185703.
- Daly M, Sutin AR, Robinson E. Perceived weight discrimination mediates the prospective association between obesity and physiological dysregulation: Evidence from a population-based cohort. Psychol Sci 2019; 30 (7): 1030-9. doi: 10.1177/0956797619849440.
- Jung FU, Luck-Sikorski C. Overweight and lonely? A representative study on loneliness in obese people and its determinants. Obes Facts 2019; 12 (4): 440-7. doi: 10.1159/000500095.
- Thedinga HK, Zehl R, Thiel A. Weight stigma experiences and self-exclusion from sport and exercise settings among people with obesity. BMC Public Health 2021; 21 (1): 565. https://doi.org/10.1186/s12889-021-10565-7.

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.v38i4.4362

Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin

Nephrotic syndrome as initial manifestation of Hodgkin lymphoma.

Andrés Aguilar-Silva,¹ Luis Del Carpio-Orantes,² Alma Arely García-Nieva,³ Josué Elí Villegas-Domínguez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome nefrótico puede ser una manifestación inicial del linfoma de Hodgkin, asociado como un síndrome paraneoplásico, es una manifestación rara con incidencia estimada del 0.6 al 1%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 17 años que cuatro meses antes del diagnóstico de linfoma de Hodgkin tuvo síndrome nefrótico que respondió adecuadamente a esteroides, en su evolución manifestó síntomas B más adenopatía supraclavicular palpable, se realizó biopsia con diagnóstico de linfoma de Hodgkin variante esclerosis nodular.

CONCLUSIONES: Raramente el síndrome nefrótico se reporta en adultos como manifestación paraneoplásica, más comúnmente linfoma de Hodgkin, en México existen escasos reportes de esta asociación; en el protocolo diagnóstico de síndrome nefrótico debe tenerse en cuenta la coexistencia con enfermedades neoplásicas, como la reportada en este caso.

PALABRAS CLAVE: Síndrome nefrótico; linfoma de Hodgkin; síndrome paraneoplásico.

Abstract

BACKGROUND: Nephrotic syndrome can be an initial manifestation of Hodgkin lymphoma, associated as a paraneoplastic syndrome, it is a rare manifestation with an estimated incidence of 0.6% to 1%.

CLINICAL CASE: A 17-year-old female patient who, 4 months before the diagnosis of Hodgkin lymphoma, presented nephrotic syndrome that responded appropriately to steroids, developed B symptoms plus palpable supraclavicular lymphadenopathy in her evolution; it was performed a biopsy with diagnosis of Hodgkin lymphoma nodular sclerosis variant.

CONCLUSIONS: Rarely, nephrotic syndrome is reported in adults as paraneoplastic manifestation of malignancy, more specific Hodgkin lymphoma, in Mexico there are limited reports on this association; in the diagnostic protocol of nephrotic syndrome the coexistence with neoplastic diseases, such as reported in this case, should be considered.

KEYWORDS: Nephrotic syndrome; Hodgkin lymphoma; Paraneoplastic syndrome.

- ¹ Residente de segundo año de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.
- ² Departamento de Medicina Interna. ³ Departamento de Patología.
- Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México
- ⁴ Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Valle de México, campus Veracruz, México.

Recibido: 3 de junio 2020 Aceptado: 10 de enero 2021

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Silva A, Del Carpio-Orantes L, García-Nieva AA, Villegas-Domínguez JE. Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin. Med Int Méx 2022; 38 (4): 921-927.

www.medicinainterna.org.mx 921

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin se compone de dos afecciones: linfoma de predominio nodular y linfoma de Hodgkin clásico, este último con cuatro subtipos. A diferencia de la mayor parte de los otros linfomas humanos, en los que las células neoplásicas son una población importante del tumor constituyente, las células de Reed-Sternberg generalmente representan menos del 10% del volumen del tumor contra un fondo inflamatorio.¹

En todo el mundo alrededor del 90% de los linfomas de Hodgkin son de los tipos clásicos y el 10% o menos son linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular.²

La aparición de síndromes glomerulares paraneoplásicos (no relacionados con la carga tumoral, metástasis o invasión), tanto nefróticos como nefríticos, es poco frecuente (menos del 1% de los cánceres). La enfermedad glomerular puede verse con una amplia variedad de tumores malignos.³

Desde que Galloway describió esta asociación en 1922,⁴ se han documentado pocos casos de linfoma de Hodgkin con síndrome nefrótico, estas dos afecciones pueden emerger simultáneamente o con diferencia de varios meses una de la otra; el linfoma de Hodgkin se asocia particularmente con podocitopatías, más comúnmente con enfermedad de cambios mínimos. En una serie de 600 pacientes con linfoma de Hodgkin, cuatro fueron diagnosticados con síndrome nefrótico con cambios mínimos.⁵

En otra serie de casos realizada por Audard con 21 pacientes en Francia, la aparición de síndrome nefrótico con cambios mínimos precedió al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en el 38% de los pacientes, el 50% de los cuales tenían síndrome nefrótico resistente a los esteroides. El tratamiento de la EH se asoció con la remisión del síndrome nefrótico con cambios mínimos.⁶

En un estudio realizado en Turguía con 661 niños con linfoma de Hodgkin la incidencia calculada de nefropatía fue del 1%; en Francia en un estudio con 483 pacientes la incidencia fue del 0.6%; en el primer estudio se detectó nefropatía previa al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en 2 casos.^{7,8} En la población adulta la frecuencia de síndrome nefrótico fue del 0.4% entre pacientes con linfoma de Hodgkin.9 En México existen escasos reportes de tal asociación, la patogenia de esta concomitancia se conoce poco; las hipótesis sugieren disfunción de los linfocitos T y deficiencia de células natural killer debido a las linfocinas como mediadores de disfunción glomerular.10 En el estudio de Audard y su grupo se demostró que la proteína inductora de cmaf (c-mip) es inducida en los podocitos y las células de Reed-Sternberg en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y síndrome nefrótico por enfermedad de cambios mínimos, lo que sugiere su asociación en la fisiopatología de esta enfermedad.11

La secreción de una citocina puede ser la base de la lesión glomerular en estos trastornos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) puede ser una de esas citocinas. La sobreexpresión de VEGF en el podocito se asocia con la podocitopatía en modelos experimentales.¹²

De igual forma, un estudio realizado por Aggarwal describió la existencia de un factor circulante de permeabilidad P (alb) derivado de linfocitos T que puede ser responsable por la proteinuria presente en pacientes con síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin; el tratamiento con quimioterapia puede disminuir los valores de P (alb) disminuyendo así la proteinuria.¹³

Se comunica un caso de esta asociación en el que el síndrome nefrótico se diagnosticó antes del linfoma, fue corticosensible y mostró remisión sin quimioterapia; de igual forma, el cuadro clínico de manifestación del linfoma de



Hodgkin fue clásico con adecuada respuesta a la quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 17 años, estudiante, sin antecedentes patológicos de importancia, inició su padecimiento al manifestar edema bipalpebral y edema en los miembros inferiores que evolucionó a anasarca, se agregó coluria y posteriormente disnea; acudió con un médico general de forma particular quien prescribió 25 mg de espironolactona cada 8 horas, sin mejoría, por lo que acudió a urgencias; los estudios paraclínicos mostraron: examen general de orina con proteinuria de 300 mg/dL, eritrocituria, hipertrigliceridemia de 237 mg/dL, con proteinuria de 24 horas en 3.6 g e hipoalbuminemia de 2.1 g/dL, con lo que se diagnosticó síndrome nefrótico (Cuadro 1). El USG renal bilateral estaba dentro de parámetros normales; se solicitó valoración por servicio de nefrología que inició manejo con 50 mg de prednisona cada 24 horas por probable enfermedad de cambios mínimos; se solicitó complemento C3, C4 y anticuerpos anti-ADN que se reportaron normales, al igual que el exudado faríngeo con desarrollo de estreptococo alfa hemolítico, en seguimiento posterior por nefrología sin proteinuria y con función renal conservada.

Cuatro meses después la paciente inició con síntomas B, con diaforesis nocturna, fiebre intermitente, pérdida de peso, prurito en los miembros inferiores y excoriaciones secundarias a rascado (**Figura 1**). Un mes después se agregó adenopatía no dolorosa en la región supraclavicular izquierda, por lo que acudió a valoración en medicina interna; el USG de tiroides reportó crecimientos ganglionares de 3.2 cm en la base del lado izquierdo del cuello, por lo que se inició protocolo para toma de biopsia; mientras se esperaba la toma de biopsia, 3 meses después la paciente manifestó tos productiva con expectoración verde, fiebre y disnea, por lo que acudió

a urgencias donde se realizó radiografía de tórax con consolidación basal derecha y lesión tumoral en el mediastino anterior, se inició manejo antibiótico y broncodilatadores con alivio del cuadro; se continuó protocolo de estudio ante sospecha de linfoma de Hodgkin, con prueba de VIH, TORCH, panel viral para hepatitis, perfil tiroideo y EKG dentro de parámetros normales. La tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen contrastada evidenció una masa mediastinal anterior con infiltración a la pared torácica, al igual que múltiples adenopatías supra e infraclaviculares y en la cadena cervical posterior (Figura 2). La biopsia de ganglio supraclavicular (Figura 3) determinó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin variante esclerosis nodular, se realizó inmunohistoquímica con reporte de CD15 positivo 3+/2 en el 25% de células HRS, CD30 positivo +3+ en el 100% de células HRS, LMP1 negativo, PAX5 positivo 2+ en el 100% de células HRS. Durante su estancia en hematología el 16 de diciembre de 2020 se realizó TAC de cuello, tórax y abdomen contrastada con reporte de masa mediastinal con múltiples adenopatías cervicales, supraclaviculares y axilares; la biopsia de médula ósea fue negativa para infiltración con celularidad del 80%, presencia de elementos de las tres series, relación mieloide-eritroide 4 a 1, maduración a bandas y segmentados de la serie mieloide; hasta 10 megacariocitos por milímetro cuadrado, blastos en posición habitual menos del 5%.

Se aplicó el primer ciclo de quimioterapia tipo BEACOPP, cursando únicamente con toxicidad gastrointestinal que revirtió en el seguimiento. La radiografía de tórax evidenció disminución importante de lesión tumoral mediastinal anterior. **Figura 4**

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico, como manifestación inicial en este caso, fue claro, a diferencia de los

Cuadro 1. Características bioquímicas de la paciente

:								
Hallazgo	10-02-19	17-04-19	21-02-19	17-09-19	11-10-19	24-12-19	27-01-20	03-01-20
Hb (g/dL)	12.37		11	9.2	8.07	12.40	11.60	10
Leucocitos (*10³/mm³)	10.5		10.9	15.53	18.5	4	4.3	4.5
Plaquetas (*10³/mm³)	594			648	692	402	341	496
Neutrófilos (10³/mm³)	8.03		8.33	13	15	3.25	1.20	1.23
Linfocitos (10 ³ /mm ³)	1.51		1.36	1.8	1.15	0.41	1.78	2.23
Examen general de orina								
Proteínas (mg/dL)	300	Indicios	Negativo	Negativo	,		1	1
Eritrocitos (por campo)		5-10	Negativo	4-6				
Leucocitos (por campo)		30-40	Negativo	8-10				
Frotis de sangre periférica	,	1	Ligera anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromía	Ligera anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromía con dacriocitos escasos			Anisocitosis mediana, hipocromía ligera	Anisocitosis marcada, escasa basotipia
Urea (mg/dL)/Cr (mg/dL)	17/0.7	•	23.5/0.7	23.5/0.7	•		23.5/0.6	21.4/0.7
Proteínas/albúmina (g/dL)	3.8/2.1			1				7.6/3.6
AST/ALT (UI/L)	19/12		•	1	1	•	13/11	15/9
DHL (UI/L)	490		520	650		470	161	225
Colesterol (mg/dL)	199	•	•	149				
Triglicéridos (mg/dL)	237			75				
Depuración de Cr/24 horas (mL/min)		,	94.2	ı				
Proteinuria 24 horas (g/24 h)	3.6 g/24 h	,	130 mg/24 h	,	Complemento C3 Complemento C4 Anticuerpos anti-ADN	nento C3 nento C4 s anti-ADN	189 37.4 0.85	.4 35





Figura 1. Excoriaciones en los miembros inferiores secundarias a prurito.

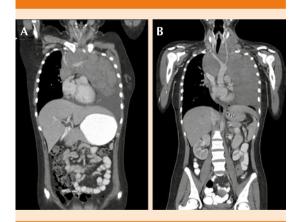


Figura 2. A. Corte coronal de tomografía toracoabdominopélvica en fase contrastada que evidencia aumento del tamaño del timo con derrame pleural izquierdo. B. Corte coronal de tomografía toracoabdominopélvica que evidencia aumento del tamaño del timo así como adenopatías cervicales.

síntomas del linfoma de Hodgkin. La respuesta del síndrome nefrótico al tratamiento con corticosteroides y diuréticos fue adecuada y en seguimientos posteriores no se detectó proteinuria. Los síntomas B asociados, como fiebre, prurito y diaforesis nocturna, sobrevinieron cuatro meses después del diagnóstico de síndrome nefrótico. En esta paciente se mantuvo una dosis sostenida de esteroides que pudo enmascarar la actividad neoplásica secundaria, En nuestro caso el síndrome nefrótico antecedió al linfoma de Hodgkin por 4 meses. En un metanálisis efectuado por Eagen y Lewis se establecieron en promedio 3 a 12 meses para enfermedad de cambios mínimos.9 En nuestro caso pudimos documentar la remisión del síndrome nefrótico y el posterior inicio de síntomas B, sin recaída del síndrome nefrótico; no se realizó biopsia renal debido al perfil clínico e inmunológico de la paciente compatible con enfermedad por cambios mínimos. En estos pacientes también puede encontrarse amiloidosis (principalmente meses después del inicio de la enfermedad), glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa,10 en este caso la función renal siempre se encontró conservada, lo que es compatible con la teoría de que la albuminuria es producto de citocinas inflamatorias, producidas por las células malignas, que alteran la permeabilidad glomerular sin afectar la filtración glomerular.

CONCLUSIONES

Debido a que el síndrome nefrótico puede ser una manifestación paraneoplásica del linfoma de Hodgkin y de neoplasias malignas, en estos pacientes el pronóstico es bueno, varios reportes han mostrado el alivio del síndrome nefrótico con el tratamiento de la neoplasia y recurrencia de proteinuria al momento de manifestar recaídas. En algunos casos el origen del tumor no es claro. A pesar de que su asociación es poco frecuente, es necesario sospecharla en pacientes

Medicina Interna de México 2022; 38 (4)

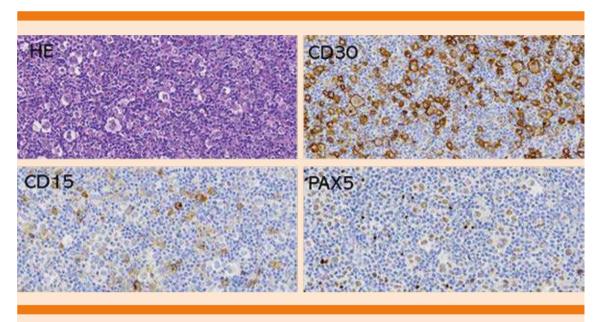


Figura 3. Biopsia de ganglio supraclavicular con inmunohistoquímica que evidencia células de Reed-Sternberg y patrón de esclerosis nodular (hematoxilina y eosina [HE], CD30, CD15, PAX5).

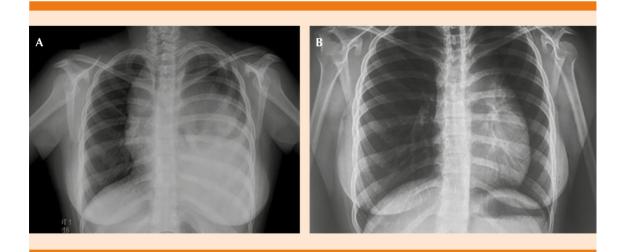


Figura 4. A. Radiografía de tórax posteroanterior que evidencia masa tumoral en el mediastino anterior. B. Radiografía de tórax posteroanterior de control en seguimiento después de quimioterapia.



con proteinuria persistente y como parte del protocolo de estudio del síndrome nefrótico en búsqueda de malignidad subyacente. 14,15,16

REFERENCIAS

- Piris P, Medeiros J, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. Pathology 2019; 52 (1): 154-165. doi: 10.1016/j. pathol.2019.09.005.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
- Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati D, Brenner and Rector's The Kidney. Secondary Glomerular Disease 2020; 32: 1092-1164.e28
- Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. Br Med J 1922;
 2 (3234): 1201-1208.2. doi: 10.1136/bmj.2.3234.1201.
- Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's Disease. Report of four cases and review of the literature. Am J Med 1971; 50: 56-66. https://doi.org/10.1016/0002-9343(71)90205-1.
- Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. Kidney Int 2006; 69: 2251-2260. doi: 10.1038/ sj.ki.5000341.
- Sfrijan D, Tieranu I, Popa L, Necula I, Balgradean M. Nephrotic syndrome, paraneoplastic syndrome associated to Hodgkin lymphoma. Maedica J Clin Med 2016; 11 (5): 64-67.

- Stéphan JL, Deschênes G, Pérel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. Eur J Pediatr 1997; 156: 239-242. doi: 10.1007/s004310050592.
- Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. Kidney Int 1986; 30: 465-473. doi: 10.1038/ki.1986.209.
- Papper S. Nephrotic syndrome and neoplasm. The findings to date, with practical implications. Postgrad Med 1984; 76: 147-58. doi: 10.1080/00325481.1984.11698785.
- Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. Blood 2010; 115: 3756-3762. doi: 10.1182/ blood-2009-11-251132.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, et al. Glomerularspecific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest 2003; 111: 707-716. doi: 10.1172/JCI17423.
- Aggarwal N, Batwara R, McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Savin VJ. Serum permeability activity in steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome is abolished by treatment of Hodgkin disease. Am J Kidney Dis 2007; 50: 826-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.021.
- Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature. Pol J Pathol. 2011; 62: 12-18.
- Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. Kidney Int 1977; 11: 297-303.
- Pourtsidis A, Doganis D, Baka M, Varvoutsi M, Kosmidis H. Nephrotic syndrome and Hodgkin lymphoma in children. Report of two cases. Hippokratia 2014; 18 (4): 373-375.

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.v38i4.4414

Espectro de neuromielitis óptica y síndrome de insuficiencia medular secundaria a azatioprina

Spectrum of neuromyelitis optica and medullary failure syndrome secondary to azathioprine.

José Daniel Martínez-Mondragón, ¹ Ximena Torres-Cabrera, ¹ Juan Carlos Morales-Pascacio, ¹ José Luis Torres-Cuevas, ² José Luis Torres-Escalante ³

Resumen

ANTECEDENTES: El espectro de neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmunitaria y desmielinizante. La azatioprina disminuye las recaídas y el deterioro por esta enfermedad. Sin embargo, puede causar mielotoxicidad con consecuencias potencialmente mortales, como lo es la insuficiencia medular y pancitopenia.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 56 años quien manifestó un cuadro insidioso de síndrome de área postrema, mielitis transversa y neuritis óptica, con anticuerpos anti-acuaporina 4 negativos, se estableció el diagnóstico de espectro de neuromielitis óptica seronegativa. Posterior al tratamiento agudo, se agregó azatioprina y 13 días después de la primera dosis manifestó pancitopenia, úlceras orales, pérdida de cabello y neutropenia febril, lo que llevó al replanteamiento del problema, considerar diagnósticos alternativos y efectos adversos del tratamiento.

CONCLUSIONES: Debido a la severidad de la mielotoxicidad es recomendable la determinación de la actividad de la tiopurina metiltransferasa, lo que no es factible en la mayoría de los pacientes. Este caso es un ejemplo claro de que los pacientes y sus enfermedades suelen tener un curso cambiante, aun cuando el diagnóstico es certero y el tratamiento prescrito ha sido adecuado, la respuesta al tratamiento puede cambiar el curso clínico de la enfermedad, lo que nos lleva a replantear el problema, por lo que la evaluación integral y dinámica es parte fundamental de la práctica diaria del médico clínico.

PALABRAS CLAVE: Neuritlis óptica; aziatropina; enfermedades desmielinizantes.

Abstract

BACKGROUND: The spectrum of neuromyelitis optica is an autoimmune and demyelinating disease. Azathioprine decreases relapses and deterioration from this disease. However, it can cause myelotoxicity with life-threatening consequences, like bone marrow aplasia.

CLINICAL CASE: A 56-year-old female patient who had an insidious presentation of postrema area syndrome, transverse myelitis and optic neuritis, with negative antiaquaporin 4 antibodies, the diagnosis of seronegative optic neuromyelitis spectrum was made. After acute management, azathioprine was added and 13 days after the first dose patient presented pancytopenia, oral ulcers, hair loss and febrile neutropenia, which led us to rethink the problem, consider alternative diagnoses and adverse effects to treatment.

CONCLUSIONS: Due to the severity of myelotoxicity it is advisable to determine the activity of thiopurine methyltransferase, which is not feasible in most hospitals. The present is a clear example that patients and their diseases tend to have a changing course, even though the diagnosis is accurate and the therapeutic prescribed has been adequate, the response to treatment can change the clinical course of the disease that lead us to rethink the problem, so comprehensive and dynamic evaluation is a fundamental part of the daily practice of the clinical doctor.

KEYWORDS: Neuromyelitis optica; Azathioprine; Demyelinating diseases.

Recibido: 19 de junio 2020 Aceptado: 22 de noviembre 2020

Correspondencia

José Daniel Martínez Mondragón j.danielmtzmedinterna@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Mar-

tínez-Mondragón JD, Torres-Cabrera X, Morales-Pascacio JC, Torres-Cuevas JL, Torres-Escalante JL. Espectro de neuromielitis óptica y síndrome de insuficiencia medular secundaria a azatioprina. Med Int Méx 2022; 38 (4): 928-932.

www.medicinainterna.org.mx

¹ Residente de Medicina Interna, División de Medicina Interna.

² Médico cirujano, División de Medicina Interna.

³ Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Hospital General Dr. Agustín O'horán, Mérida, Yucatán. México.



ANTECEDENTES

El espectro de neuromielitis óptica es una enfermedad crónica desmielinizante de origen autoinmunitario, caracterizada por afectar el tallo, la médula espinal y los nervios ópticos.1 Es una enfermedad infrecuente con prevalencia aproximada en México de 1 por cada 100,000 habitantes.² Previamente se consideraba una variante de la esclerosis múltiple; sin embargo, existen diferencias en su patogénesis y cuadro clínico.3 El espectro de neuromielitis óptica es un reto para el médico clínico, ya que el cuadro clínico es diverso e inespecífico, con una amplia lista de diferenciales; a pesar de que existen criterios de clasificación con base en la clínica y auxiliares diagnósticos, se requiere un alto grado de sospecha. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento se basan en la remisión de la crisis y la prevención de las recurrencias para limitar su potencial efecto incapacitante. Para lograr esto existen terapias biológicas que han demostrado excelentes resultados; sin embargo, estos fármacos son poco accesibles debido a sus altos costos que varían de 24,000 a 400,000 dólares por año. 4 La azatioprina es una tiopurina con efecto inmunosupresor, disponible en el mercado desde hace más de cinco décadas; se ha prescrito para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y para disminuir los requerimientos de glucocorticoides a un costo bajo, con amplia disponibilidad que disminuye de forma significativa la tasa de recaídas y la discapacidad en los pacientes con espectro de neuromielitis óptica;⁵ sin embargo, se asocia con diferentes efectos adversos, como hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales y mielotoxicidad grave, esta última asociada con alta mortalidad.6

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años que inició su padecimiento actual 18 meses previos con náusea y vómito intermitente, 12 meses previos tuvo un cuadro de neuritis óptica del ojo derecho, con remisión parcial. Seis meses después manifestó periodos oscilantes de parestesias y debilidad en los miembros inferiores. Ocho días previos tuvo náuseas y vómitos en 4 ocasiones y 72 horas antes sufrió incapacidad para la deambulación con retención aguda de orina y disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo.

Se encontró despierta, orientada en tiempo, persona, lugar y situación. Sin alteraciones en memoria, cálculo, lenguaje, juicio, contenido del pensamiento, praxias y gnosias. Exploración de II par craneal: isocoria, pupilas arreflécticas, 2 mm de diámetro, no fotorreactivas, palidez y atrofia del nervio óptico derecho, edema del nervio óptico izquierdo en 360°. Resto de pares craneales sin afección. Tórax sin integrar síndrome pulmonar. Abdomen sin megalias palpables. Extremidades superiores simétricas, fuerza 5/5 en escalas de Daniels bilateral. Extremidades inferiores, simétricas, fuerza 1/5 en izquierdo y 0/5 en derecho. Reflejos osteotendinosos bicipital, tricipital y radial ++. Reflejos osteotendinosos patelar + simétrico y bilateral, aguíleo 0+. Reflejo de Babinski y sucedáneos ausentes bilateral. Sensibilidad táctil, vibratoria, térmica y posicional conservada en nivel sensitivo superior a T6. Sensibilidad táctil, vibratoria, térmica y posicional abolida por debajo de nivel a sensitivo T6. Exámenes complementarios a su ingreso: Hb: 12.1 g/dL, leucocitos: 9600 células/ μL, neutrófilos: 7000 células/μL, linfocitos: 2000 células/µL, monocitos: 600 células/µL, plaquetas: 315,000 unidades/µL, creatinina 0.83 mg/dL, urea 27.3 mg/dL, ácido úrico 4.8 mg/dL, sodio 136 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, fósforo 4.2 mEq/L, cloro 99 mEq/L, ELISA de cuarta generación no reactivo; la resonancia magnética de columna cervical, dorsal y lumbar reportó hiperintensidad de cordón medular de C6-T6 con captación heterogénea y difusa predominantemente de T1-T5 por proceso inflamatorio. Figura 1

Medicina Interna de México 2022; 38 (4)

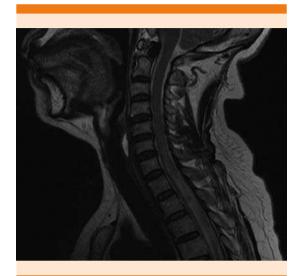


Figura 1. Hiperintensidad de cordón medular de C6-T6.

La punción lumbar reportó pleocitosis con 40 células y 65% de mononucleares, glucosa 85 mg/dL, proteínas 150 mg/dL, bandas oligoclonales ausentes.

Con la sospecha clínica de espectro de neuromielitis óptica la paciente recibió cinco dosis de 1 g de metilprednisolona y cinco sesiones de recambio plasmático terapéutico; recuperó la agudeza visual 20/80 derecho y 20/20 izquierdo, sensibilidad táctil, vibratoria, térmica y posicional de forma simétrica, bilateral y mejoría en la fuerza muscular en miembros inferiores 2/5. Al mostrar mejoría clínica y remisión parcial del cuadro agudo se inició manejo con 50 mg de prednisona vía oral cada 24 horas y 50 mg de azatioprina vía oral cada 24 horas y se solicitó la determinación sérica de AQP4-IgG por método de ELISA. Trece días después del inicio del manejo con azatioprina la paciente tuvo fiebre de 38.8°C, pérdida de cabello y aftas orales dolorosas; los estudios de laboratorio de seguimiento reportaron: leucocitos 800 mm³, neutrófilos 400 mm³, Hb 7.4 g/dL, VCM 100 fL, Hgb. corpuscular media 31 pg, ancho de distribución eritrocitaria 16.7%, plaquetas 65,000 mm³, lo que llevó al replanteamiento del problema, consideramos por la afección hematológica, mucosa y pérdida de cabello, lupus y síndrome de Behcet como parte del diferencial, el frotis sanguíneo no reportó esquistocitosis o acantocitosis, reticulocitos de 0.2% corregidos con hematócrito e índice de maduración, sedimento urinario no activo, sin proteinuria, VDRL negativo, anticuerpos antinucleares por fluorescencia, anti-DNA y AQP4-IgG negativos, Coombs directo negativo, el primer aspirado de médula ósea se reportó con depleción de las tres líneas celulares. **Figura 2**

Se agregó tratamiento antimicrobiano, eritropoyetina 4000 UI SC cada 72 horas, ácido fólico 5 mg, hidroxocobalamina 100 mg, prednisona 50 mg cada 24 horas y se suspendió la azatioprina. Diez días después se realizaron controles con reticulocitos (4.5% corregidos) y el segundo aspirado de médula ósea reportó megacariocitos disminuidos 1-2 por campo, relación M/E de 5 a 1, depleción de serie eritroide, 4% de células plasmáticas, linfoblastos maduros 50%, eritroblastos 10%, metamielocitos 16%, mielocitos 7%, promielocitos 3%, polimorfonucleares 10%; en conclusión, una médula reactiva de regeneración (Figura 2B). A los 10 días, los estudios paraclínicos reportaron Hb 8.8 g/dL, leucocitos 7500 células/ μL y plaquetas 126,000 unidades/μL.

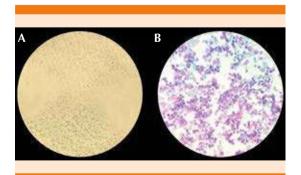


Figura 2. A. Médula ósea hipocelular. B. Médula ósea reactiva de regeneración.



DISCUSIÓN

El cuadro clínico se caracterizó por 3 de las 6 características clínicas centrales de espectro de neuromielitis óptica (síndrome de área postrema, neuritis óptica, mielitis aguda), negatividad de AQP4-IgG que, aunado a los hallazgos en la resonancia magnética y exclusión de otras enfermedades, se integró el diagnóstico de espectro de neuromielitis óptica seronegativa.^{7,8} En el 12% de los pacientes con espectro de neuromielitis óptica no se detectan anticuerpos AQP4-IgG.9 La azatioprina es un fármaco efectivo en la prevención de las recaídas de espectro de neuromielitis óptica. 10,11 Su costo aproximado es de 2000 dólares por año, a diferencia del rituximab, cuyo costo por año es de 27,000 dólares,4 por lo que la azatioprina continúa siendo el medicamento frecuentemente prescrito para el manejo crónico del espectro de neuromielitis óptica.12 Sin embargo, la azatioprina se asocia con diferentes reacciones adversas, como mielotoxicidad con frecuencia que varía del 3 al 15%. 13,14 La azatioprina es metabolizada por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT), se han identificado diferentes polimorfismos en el gen de la TPMT relacionados con disminución en su actividad, esto resulta en el aumento de la producción de los nucleótidos 6-tioguanina, causantes de los efectos terapéuticos y tóxicos. 15,16

En la actualidad, gracias al avance en la farmacogenética, se ha logrado identificar variantes alélicas que permiten predecir el comportamiento de los medicamentos, esto representa una gran ventaja, ya que permite prevenir sus potenciales efectos adversos. El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica recomienda la genotipificación previa a la administración de tiopurinas de los genes *TPMT* y *NUD15*.¹⁷ Sin embargo, éstos no son los únicos genes implicados en el metabolismo de las tiopurinas, ¹⁸ por lo que se ha propuesto que para mayor seguridad de los pacientes se realice de igual forma la cuantificación de la actividad de la enzima TPMT (fenotipo)¹⁹ y, con base en los resultados obtenidos por estas mediciones, se ajuste la dosis del medicamento. En caso de no disponer de los estudios mencionados, como en varios de los hospitales del sector público de nuestro país, se recomienda que la azatioprina debe iniciarse a una dosis de 50 mg al día $(0.5 \pm 1.5 \text{ mg/kg al día})^{20}$ y se sugiere la vigilancia del paciente con biometría hemática completa semanalmente las primeras 4 semanas y después mensualmente o al menos cada tres meses, además de evaluar las funciones hepáticas y renales.²¹

CONCLUSIONES

Comunicamos el caso una paciente con el diagnóstico de espectro de neuromielitis óptica que tuvo un efecto adverso infrecuente a la administración de azatioprina; al ser el espectro de neuromielitis óptica una enfermedad infrecuente, las opciones terapéuticas para disminuir las recaídas son limitadas, la azatioprina es una opción terapéutica en caso de poca disponibilidad de fármacos biológicos. Debido al potencial efecto mielotóxico de ésta se recomienda realizar genotipificación y cuantificación metabólica a los pacientes que reciben azatioprina de manera crónica, esto no está disponible en la inmensa mayoría de los centros hospitalarios, por lo que la vigilancia sérica de la función renal, hepática y mieloide debe ser parte del seguimiento del paciente. Este caso es un ejemplo claro de que los pacientes y sus enfermedades suelen tener un curso cambiante, aun cuando el diagnóstico es certero y la terapéutica prescrita ha sido adecuada; factores intrínsecos del paciente, la enfermedad, factores hospitalarios o la respuesta al tratamiento pueden cambiar el curso clínico de la enfermedad que nos lleven a replantear el problema, por lo que la evaluación integral y dinámica es parte fundamental de la práctica diaria del médico clínico.

REFERENCIAS

- Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. Semin Neurol 2008; 28 (1): 95-104. doi: 10.1055/s-2007-1019131.
- Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona VT. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. Rev J Neurol 2008; 255: 710-715. doi: 10.1007/s00415-008-0781-2.
- De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chantel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9: 521-525. doi: 10.1191/1352458503ms947oa.
- Sherman E, Han MH. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder. Curr Treat Options Neurol 2015; 17: 48. doi: 10.1007/s11940-015-0378-x.
- Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2019; 33: 22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011.
- Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. Br J Dermatol 2004; 151 (6): 1123-1132. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06323.x.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85: 177-189. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier, et al. Devic's neuromyelitis optica: Clinical, laboratory, MRI and outcome profile. J Neurol Sci 2002; 197: 57-61. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00043-6.
- Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith C, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. Neurology 2013; 81: 1197-1204. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c.
- Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. Curr Opin Rheumatol 2019; 31: 250-255. doi: 10.1097/BOR.0000000000000603.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy. JAMA Neurol 2014; 71: 324-330. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699.

- Holroyd K, Vogel A, Lynch K, Gazdag B, Voghel M, Alakel N, et al. Neuromyelitis optica testing and treatment: Availability and affordability in 60 countries. Mult Scler Relat Disord 2019; 33: 44-50. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.013.
- Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: A Review. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1783-1800. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01848.x.
- 14. Qiu Y, Mao R, Zhang SH, Li MY, Guo J, Chen BL, et al. Safety profile of thiopurines in Crohn disease: Analysis of 893 patient-years follow-up in a southern China cohort. Med (United States) 2015; 41: e1513. doi: 10.1097/MD.00000000000001513.
- Gardiner SJ, Gearry RB, Begg EJ, Zhang M, Barcaly ML. Thiopurine dose in Intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 654-660. doi: 10.1016/j. cgh.2008.02.032.
- Marinaki AM, Arenas-Hernandez M. Reducing risk in thiopurine therapy. Xenobiotica 2020; 50: 101-109. doi: 10.1080/00498254.2019.1688424.
- Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. Clin Pharmacol Ther 2018; 103: 770-777. doi: 10.1002/cpt.1007.
- Katsanos K, Tsianos EV. Non-TPMT determinants of azathioprine toxicity in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol 2010; 23: 95-101.
- Beltran MA, Piña DI, Carnicé RT, Cantón OS, Ferriero SR. Optimizing azathioprine treatment: determination of thiopurine methyltransferase activity and thiopurine metabolites. An Pediatr (Barc) 2009; 70: 126-131. doi: 10.1016/j.anpedi.2008.10.010.
- Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1699-1708. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01102.x.
- Wood S. A protocol for drugs that require regular monitoring. Prescriber 2014; 25 (7): 31-5. Available from: https://www.prescriber.co.uk/wp-content/uploads/sites/23/2015/11/A-protocol-for-drugs-that-require-regular-monitoring.pdf



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4453

Trombosis venosa profunda asociada con mutación en el factor V de Leiden, MTHFR y síndrome de May-Thurner

Deep vein thrombosis associated to mutation in factor V Leiden, MTHFR and May-Thurner syndrome.

Oscar Villagómez-Figueroa,¹ Héctor Infante-Sierra,² Manuel Marquina-Ramírez,³ Roberto Castañeda-Gaxiola³

Resumen

ANTECEDENTES: La trombosis venosa profunda implica un reto diagnóstico debido a las enfermedades subyacentes que la acompañan. Actualmente, existe aumento en el reconocimiento de variaciones genéticas asociadas con el tromboembolismo venoso, como la mutación en el factor V de Leiden, los polimorfismos en la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y variantes anatómicas, como el síndrome de May-Thurner.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 33 años de edad, sin antecedentes crónico-degenerativos, sin administración de anticonceptivos orales ni hormonales, antecedente de dolor lumbar de 10 meses de evolución. La paciente tuvo *livedo reticularis* y edema, así como cambios en la coloración y dolor opresivo en el miembro pélvico izquierdo, con datos sugerentes de trombosis venosa profunda. Un ultrasonido Doppler confirmó trombosis venosa profunda extensa. La angiotomografía evidenció tromboembolia pulmonar, por lo que se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular. A las 72 horas se realizó trombólisis fármaco-mecánica en el miembro pélvico izquierdo con posterior confirmación diagnóstica de síndrome de May-Thurner mediante ultrasonido intravascular. De los estudios solicitados para el abordaje de trombofilias, las pruebas para mutación en el factor V de Leiden y MTHFR evidenciaron variantes durante 12 meses

CONCLUSIONES: La trombosis venosa profunda es una afección multifactorial, por lo que se requiere profundizar su estudio y realizar la búsqueda de coagulopatías, así como de alteraciones anatómicas en pacientes con tromboembolismo venoso en sitios inusuales o en edades menores a 50 años.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa profunda; factor V de Leiden; metilenetetrahidrofolato reductasa.

Abstract

BACKGROUND: Deep vein thrombosis involves a diagnostic challenge due to associated underlying diseases. Currently, there is an increase in the recognition of genetic variations related to venous thromboembolism, such as the mutation in factor V Leiden, polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and anatomical variants, such as May-Thurner syndrome.

CLINICAL CASE: A 33-year-old female patient with no chronic degenerative history, no use of oral or hormonal contraceptives, a history of low back pain of 10 months evolution. The patient showed *livedo reticularis* and edema, and changes in skin color and oppressive pain in the left pelvic limb, with data suggestive of deep vein thrombosis. Doppler ultrasound imaging confirmed extensive deep vein thrombosis. An angiotomography showed pulmonary thromboembolism. Low molecular weight heparin treatment was started promptly. After 72 hours, pharmaco-mechanical throm-

Recibido: 26 de junio 2020 Aceptado: 5 de abril 2021

Correspondencia

Oscar Villagómez Figueroa villagomez.oscar@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Villagómez-Figueroa O, Infante-Sierra H, Marquina-Ramírez M, Castañeda-Gaxiola R. Trombosis venosa profunda asociada con mutación en el factor V de Leiden, MTHFR y síndrome de May-Thurner. Med Int Méx 2022; 38 (4): 933-941.

www.medicinainterna.org.mx

¹ Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Ciudad de México.
² Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México.
³ Centro Médico ABC, Santa Fe, Ciudad de México.

bolysis was conducted in the left pelvic limb with subsequent diagnostic confirmation of May-Thurner syndrome by intravascular ultrasound imaging. Within the studies requested for the thrombophilic approach, the factor V Leiden and MTHFR mutation tests evidenced heterozygous variants. Anticoagulant treatment and follow-up without complications were continued for 12 months.

CONCLUSIONS: Deep vein thrombosis is a multifactorial condition, reason why it is necessary to go further in its study and search for coagulopathies, as well as anatomical alterations in patients who present venous thromboembolism in unusual sites or at ages younger than 50 years.

KEYWORDS: Deep vein thrombosis; Factor V Leiden; Methylenetetrahydrofolate reductase.

ANTECEDENTES

El tromboembolismo venoso comprende tanto a la trombosis venosa profunda como a la tromboembolia pulmonar. Se considera una enfermedad compleja que resulta de múltiples interacciones genéticas, adquiridas y factores de riesgo circunstanciales, cuyos signos y síntomas no son específicos.¹ La trombosis venosa profunda tiene incidencia de aproximadamente 1:10,000 adultos jóvenes.² Los estudios epidemiológicos indican que los factores genéticos y ambientales interactúan en el riesgo de tromboembolismo venoso y, además, se ha relacionado mayor incidencia dependiendo de la población.³,4

Diversas enfermedades hematológicas heredadas, como la deficiencia de la proteína C y S, la deficiencia de antitrombina, la homocisteína y la mutación en el factor V de Leiden, entre otras, son factores predisponentes de tromboembolismo venoso. ^{5,6} Una de las principales alteraciones hematológicas afectan al factor V, siendo éste una proteína implicada en la vía de la coagulación y una de las principales proteínas procoagulantes encargada de la conversión del factor X, que

acelera la conversión de protrombina a trombina.⁷ El factor V de Leiden se considera una versión anómala que proporciona resistencia a la acción de la proteína C activada (PCA o APC por sus siglas en inglés de *activated protein C*), provocando hipercoagulabilidad.⁸ Esta mutación es uno de los diversos factores genéticos implicados en trombofilias primarias.⁹ En todo el mundo esta mutación es subdiagnosticada frecuentemente. En México se han realizado estudios que han demostrado que, entre las trombofilias primarias, la prevalencia del factor V de Leiden en la población mexicana es baja, las mujeres son la población más afectada, con 34 años de edad en promedio.^{4,6,10-13}

Por otro lado, la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima clave en el metabolismo del folato. La mutación C677T es la más común provocando disminución en la actividad de la enzima, esto se ha relacionado con mayor incidencia de episodios trombóticos. 14,15 Sin embargo, los polimorfismos en esta enzima se consideran un factor de riesgo débil, ya que las concentraciones de homocisteína pueden aumentar por diversas causas, como fármacos, síndrome metabólico, insuficiencia renal, etc. 16



Por último, el síndrome de May-Thurner, o síndrome de Cockett, es una variación anatómica causada por la compresión de la vena iliaca común izquierda, por la arteria iliaca común derecha contra el borde de la pelvis y la quinta vertebra lumbar, 17 que resulta en edema, venas varicosas, úlceras crónicas 18 y obstrucción venosa mecánica, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda del miembro pélvico izquierdo. No obstante, es uno de los riesgos menos reconocidos para la aparición de trombosis venosa profunda. 19

El objetivo de este trabajo es insistir en la importancia del diagnóstico oportuno ante un evento potencialmente mortal como el tromboembolismo venoso, cuyos signos y síntomas no son específicos y profundizar en estudios de extensión para establecer asociaciones patológicas que se consideran poco frecuentes, como trombofilias asociadas o alteraciones anatómicas debido al subdiagnóstico y falta de seguimiento en el tromboembolismo venoso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años de edad sin antecedentes de padecimientos crónicodegenerativos, ni antecedentes familiares de tromboembolismo. La paciente refirió dolor lumbar sordo, intensidad 5/10, sin irradiaciones en los 10 meses previos. Tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías y administración de anticonceptivos orales y hormonales negados. Inició su padecimiento con livedo reticularis y edema, cambios en la coloración (Figura 1), dolor opresivo en el miembro pélvico izquierdo de intensidad 5/10, que evolucionó a 8/10 en las primeras seis horas, así como dificultad para la deambulación, por lo que acudió al servicio de urgencias. A la exploración física se observaron signos vitales dentro de parámetros normales, así como cambios en la coloración del miembro pélvico izquierdo y edema, por lo que el



Figura 1. Miembros pélvicos de la paciente. El miembro pélvico izquierdo muestra *livedo reticularis*, edema y cambios en la coloración de la piel.

diagnóstico presuntivo fue de trombosis venosa profunda. Durante su abordaje inicial se realizó un ultrasonido Doppler venoso de dicha extremidad, que mostró datos sugerentes de trombosis venosa profunda. Durante el estudio de imagen la paciente tuvo disnea, dolor torácico, desaturación por oximetría de pulso de hasta 70% sin oxígeno suplementario. Lo anterior sugirió tromboembolia pulmonar, de acuerdo con las escalas validadas de Wells y Ginebra,²⁰ por lo que se inició tratamiento con 1 mg/kg de peso de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) y se realizó una angiotomografía computada (angioTAC) de tórax, abdomen y pelvis (**Figuras 2 y 3**). Derivado de lo anterior se confirmó

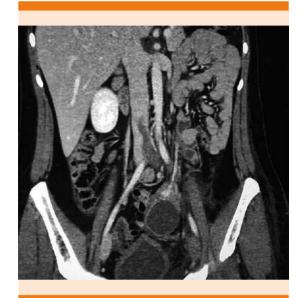


Figura 2. Tomografía computada contrastada abdomino-pélvica con imagen hipodensa en la vena cava inferior y vena ilíaca común izquierda.

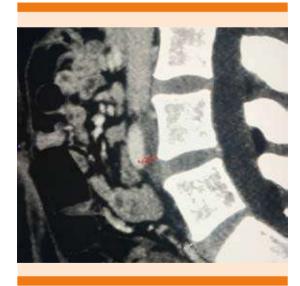


Figura 3. Tomografía computada contrastada de abdomen, corte sagital a nivel lumbar que evidencia la reducción de espacio entre la vena ilíaca izquierda y la cuarta y quinta vértebras lumbares (línea roja).

tromboembolia pulmonar en ramas segmentarias y subsegmentarias, además de trombosis del segmento ilio-fémoro-poplíteo y tibial izquierdo. Los estudios de laboratorio tomados al ingreso de la paciente se resumen en los **Cuadros 1 a 4**. A las 72 h posteriores al ingreso se ingresó a la paciente a sala de hemodinámica en donde se evidenció mediante fluoroscopia el defecto de llenado de la unión iliocava izquierda (Figura 4); se realizó trombólisis fármaco-mecánica del miembro afectado con el dispositivo Eko Sonic Endovascular System (EKOS) y uso de activador tisular del plasminógeno recombinante (recombinant Tissue Plasminogen Activator-rTPA) en infusión. El dispositivo EKOS se retiró 24 horas después y se realizó una trombectomía por aspiración mediante Penumbra (Figura 5), además de ultrasonido intravascular (Intravascular Ultrasound - IVUS), angioplastia y colocación

Cuadro 1. Estudios especiales

Fecha	Estudio	Valor
	Factor VII actividad	131%
	Proteína C de coag. actividad	106%
	Proteína C antigénica	111%
01-jun-18	Proteína S actividad	51%
	Proteína S antigénica libre	75%
	Anticardiolipina IgG	< 14 GPL
	Anticardiolipina IgM	27 MPL
	Beta 2 microglobulina	1.30 mg/L
	Mutación G20210A del factor II (protrombina)	No detectado
	Anticuerpos anti-protrombina IgG	< 20
	Factor V	92%
	Anticuerpos antifosfolipídicos IgG	0.1
	Anticuerpos antifosfolipídicos IgM	0.2
	Anticoagulante lúpico	No detectado
	Mutación MTHFR	Positivo
	Mutación del factor V de Leiden	Positivo



Cuadro 2. Biometría hemática

Fecha	Estudio	Valor
01-jun-18	Leucocitos	$13.4\ 10^{3}/\mu$ L
	Eritrocitos	5.12 10 ⁶ /μL
	Hemoglobina	15.78 g/dL
	Hematócrito	46.80%
	Volumen corpuscular medio	89.98 fL
	Hemoglobina corpuscular media	30.6 pg
	Concentración de hemoglobina corpuscular media	34.24 g/dL
	Ancho de distribución de eritrocitos	11.10%
	Plaquetas	323.8 10³/ μL
	Neutrófilos	10 10 ³ /μL
	Linfocitos	2.3 10 ³ /μL
	Monocitos	0.8 3 10 ³ /μL
	Eosinófilos	0.14 10 ³ /μL
	Basófilos	0.06 10 ³ /μL

Cuadro 3. Química sanguínea

Fecha	Estudio	Valor
01-jun-18	CPK total	53.03 U/L
	CK MB	18.00 U/L
	Deshidrogenasa láctica	236.47 U/L
	Troponina I	0.0 ng/mL
	Glucosa	113.35 mg/dL
	Urea	22.9 mg/dL
	BUN	10.72 mg/dL
	Creatinina	0.74 mg/dL
	Sodio	139.60 mmol/L
	Potasio	3.85 mmol/L
	Cloro	106.83 mmol/L

de un stent (Zilver®Vena™) en la vena iliaca por síndrome de May-Thurner confirmado durante el procedimiento y, además, se corroboró la permeabilidad de dicho vaso (**Figura 6**). Durante el internamiento se realizaron estudios coagu-

Cuadro 4. Coagulograma

Fecha	Estudio	Valor
01-jun-18	Tiempo de protrombina	14.60 segundos
	Tiempo de tromboplastina parcial activada	32.30 segundos
	INR	1.3
	Fibrinógeno	416 mg/dL
	Dímero de fibrinógeno	4.08 μg/mL

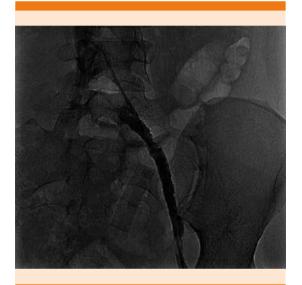


Figura 4. Imagen mediante fluoroscopia en donde se administró medio de contraste y se evidenció el defecto del flujo venoso a nivel de la unión iliocava izquierda.

lométricos y cromogénicos para determinar proteínas de la coagulación (proteína C, proteína S, antitrombina, resistencia APC), así como estudios de biología molecular (factor V de Leiden, protrombina 20210 y polimorfismos de MTHFR). Los resultados de esos estudios reportaron polimorfismo en la MTHFR y mutación del factor V de Leiden (**Cuadro 1**). Al egreso hospitalario (48 horas después del procedimiento quirúrgico), la paciente continuó con anticoagulación con



Figura 5. Trombos obtenidos después del procedimiento de trombectomía por aspiración.

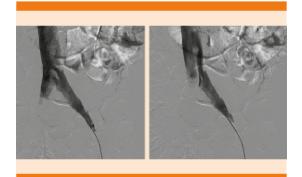


Figura 6. Imagen mediante fluoroscopia con administración de medio de contraste en donde se observa la repermeabilización de la unión iliocava izquierda.

HBPM (enoxaparina) a dosis de 40 mg cada 12 horas durante un mes y se indicó vigilancia trimestral por parte de angiología. Posteriormente, se realizó el cambio a rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, sin mostrar nuevos eventos trombóticos en los siguientes 12 meses. Además, la paciente continuó seguimiento con el servicio de hematología para la continuación de protocolo de estudio por probable trombofilia primaria (síndrome antifosfolipídico). La paciente dio su consentimiento para la publicación de este estudio.

DISCUSIÓN

Los factores implicados en la aparición y evolución del caso clínico comunicado forman parte de un conjunto de afecciones escasamente reportadas en la población mexicana. La mutación del factor V de Leiden, la mutación del MTHFR o incluso el síndrome de May-Thurner de manera aislada pudieran cursar asintomáticos durante la vida de los pacientes; sin embargo, la coexistencia de estas enfermedades constituye un verdadero reto clínico que implica el abordaje desde las perspectivas de la medicina interna, hematología y angiología para integrar no solo el diagnóstico y tratamiento adecuados, sino el manejo necesario para evitar complicaciones o iatrogenias.

La manifestación clínica de la trombosis venosa profunda varía según la extensión y ubicación del trombo. Los signos y síntomas suelen ser edema asimétrico, calor y dolor en una extremidad.²¹ La incidencia de esta afección se ha incrementado debido al aumento de la expectativa de vida, así como a la mayor prevalencia de comorbilidades asociadas con el tromboembolismo venoso, como obesidad, cardiopatías y enfermedades oncológicas. Al mismo tiempo, el uso de pruebas de imagen ha mejorado su detección.

Los estudios de laboratorio y una evaluación clínica minuciosa son imprescindibles para la detección no solo de trombosis venosa profunda sino de tromboembolia pulmonar. Debido a esto, se han creado escalas predictivas para ambas enfermedades. Las escalas más utilizadas son la de Wells y la de Ginebra.²⁰ Éstas evalúan distintas variables a las que se les asigna un puntaje, lo que orienta al médico a normar una conducta diagnóstica. El diagnóstico de tromboembolismo venoso debe evaluarse con la sospecha clínica y con los estudios paraclínicos.

Por otro lado, de la batería de estudios de extensión para la búsqueda de enfermedades



hematológicas más frecuentes está la determinación del factor V de Leiden, la deficiencia de proteína C y S y el síndrome antifosfolipídico, entre otros. 16 Cabe destacar que los polimorfismos de la MTHFR tienen una utilidad mínima al considerarse un factor de riesgo muy débil.²² Durante el abordaje diagnóstico de este caso clínico se realizaron estudios de laboratorio para identificar probables trombofilias (Cuadro 1) y entre las enfermedades que se asocian con tromboembolismo venoso destaca la actividad de la proteína S en un 51%, además de la mutación del MTHFR (positivo, heterocigoto para la variante C677T y negativo para la variante A1298C) y la mutación del factor V de Leiden (positivo, heterocigoto para la variante R506Q), los que, en adición al síndrome de May Thurner, suman factores de riesgo importantes para la aparición de eventos trombóticos en el caso de un paciente joven y sin otras comorbilidades. La manifestación simultánea de alteraciones en el factor V de Leiden y MTHFR, así como su asociación, no se han estudiado ampliamente.²³ Diversos estudios han reportado la baja frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en la población mexicana. Sin embargo, la prevalencia según la etnia o la población es un tema complejo debido a la validez estadística de los estudios.¹³

Los individuos que han padecido tromboembolismo venoso o tromboembolia pulmonar antes de la edad de 50 años; recurrencia de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar; tromboembolismo venoso en sitios inusuales (cerebro, hígado); trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar durante el puerperio; pérdidas fetales recurrentes en el segundo o tercer trimestre, y antecedentes familiares de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar deben ser evaluados para causas hereditarias de trombofilia. Hay otros factores de riesgo que, en combinación con la mutación del factor V de Leiden, aumentan el riesgo de trombosis. Éstos incluyen la edad, obesidad, cáncer, inmovilización, hospitalización, cirugía, traumatismo, embarazo, administración de anticonceptivos orales, afecciones médicas crónicas como diabetes mellitus y viajes en avión.⁷

A pesar de que las trombofilias heredadas o adquiridas incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso, en la mayoría de estos pacientes no se recomienda realizar pruebas para su detección. Los datos que muestran la utilidad clínica y los beneficios de estas pruebas son limitados o inexistentes, como los datos que soportan el beneficio de tromboprofilaxis primaria o secundaria contra el tromboembolismo venoso basados en el estado de la trombofilia. De la misma forma, no existe un consenso que guíe las decisiones médicas; sin embargo, existen recomendaciones, como no realizar estas pruebas en cualquier momento posterior a un evento trombótico, no realizar las pruebas mientras el paciente se encuentra en tratamiento con anticoagulantes, no realizar pruebas si el tromboembolismo venoso es provocado con factores de riesgo fuertes, debido a que estas pruebas pudieran resultar alteradas y causar resultados alterados. Asimismo, debe considerarse realizar pruebas de extensión en pacientes jóvenes con tromboembolismo venoso en asociación con factores de riesgo débiles de tromboembolismo venoso provocado, pacientes con tromboembolismo venoso en sitios inusuales o en pacientes con antecedentes familiares de tromboembolismo venoso con alto riesgo para su aparición o en pacientes con tromboembolismo venoso recurrente.24

Por otro lado, el síndrome de May-Thurner es subdiagnosticado debido a que, en la mayoría de los casos, una vez establecido el diagnóstico por trombosis venosa profunda, no se profundiza en esta anomalía. Este síndrome tiene una incidencia inconstante (del 18 al 49%) en pacientes con trombosis venosa profunda. Además, existe evidencia que lo considera únicamente una variante

anatómica y no una anormalidad vascular.²⁵ En este reporte los datos clínicos clave para el diagnóstico fueron: la edad de la paciente (menos de 50 años), el antecedente de dolor lumbar de 8 meses de evolución y edema, dolor y cambios de coloración del miembro pélvico izquierdo.

Debemos recordar que, como diagnóstico diferencial en este caso clínico se encuentra el síndrome antifosfolipídico, que es un trastorno autoinmunitario con amplio rango de manifestaciones vasculares y obstétricas asociadas con mecanismos inflamatorios y trombóticos.26 La manifestación clínica por lo general ocurre como tromboembolismo venoso y pérdidas fetales recurrentes y, de acuerdo con los estudios de laboratorio, los anticuerpos antifosfolipídicos pueden ser de tres tipos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos anti b2 glicoproteína. Para definir síndrome antifosfolipídico deben cumplirse al menos un criterio clínico y otro de laboratorio según los criterios de Sapporo.²⁷ En este caso la paciente no cumplía con criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico; sin embargo, es importante considerar que los anticuerpos anticardiolipina en un inicio se tomaron durante el evento trombótico, lo que puede resultar en un falso positivo.

Este reporte sugiere que todos los profesionales de la salud debemos estar vigilantes ante este tipo de enfermedades que no necesariamente se encuentran de manera aislada, éste es el primer caso descrito con reporte en conjunto de estas enfermedades en México, por lo que representa un avance para futuros estudios.

CONCLUSIONES

La trombosis venosa profunda es una afección multifactorial, por lo que es de vital importancia realizar la búsqueda de coagulopatías, así como de alteraciones anatómicas en pacientes con tromboembolismo venoso en sitios inusuales o en edades menores a 50 años.

Agradecimientos

Villagómez-Figueroa Oscar agradece la formación y apoyo otorgado por el Programa Único de Especialidades Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), realizado en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Este trabajo es un requisito para la obtención del título en la especialidad en Medicina Interna de Villagómez-Figueroa Oscar Alberto (número de cuenta 517219546).

REFERENCIAS

- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol 2013; 49 (12): 534-547. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.008.
- Cabrera-Rayo A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. Gac Med Mex 2007; 143 (SUPPL. 1): 3-5.
- Martínez-Murillo C. Hacia un consenso nacional en tromboembolismo venoso. Gac Med Mex 2000; 136 (2): 133-137.
- Martínez-Murillo C, Romo-Jiménez A, Zavala-Hernández C, et al. Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. Rev Médica del Hosp Gen México 2010; 73 (4): 225-230.
- Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolate reductase CG77T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol 2013; 28 (8): 621-647. doi:10.1007/s10654-013-9825-8.
- Castañeda-Gaxiola R, Munive-Lima MR, Meillón-García LA, Rish-Fein L, Sigler-Morales L, et al. Trombosis venosa asociada a trombofilias. Revisión y reporte de casos. Rev Mex Angiol 2017; 45 (2): 73-79.
- Slusher KB. Factor V Leiden A case study and review. Dimens Crit Care Nurs 2010; 29 (1): 6-10. doi: 10.1097/ DCC.0b013e3181be4985.
- Roozbeh N, Banihashemi F, Mehraban M, Abdi F. Potential role of Factor V Leiden mutation in adverse pregnancy outcomes: An updated systematic review. Biomed Res Ther 2017; 4 (12): 1832. doi:10.15419/bmrat.v4i12.389



- Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med 2011; 13 (1): 1-16. doi:10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
- Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Ruiz-De-Chávez-Ochoa A, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden in Mexico. Clin Appl Thromb 2008; 14 (4): 428-437. doi:10.1177/1076029607306807.
- Majluf-Cruz A. Response to factor V Leiden in Mexico. Clin Appl Thromb 2009; 15 (4): 478. doi: 10.1177/1076029609338709
- Majluf-Cruz A. La enfermedad tromboembólica venosa en el IMSS y en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (4): 349-352.
- Lacayo-Leñero D, Hernández-Hernández D, Valencia-Martinez A, Barrales-Benitez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: A single tertiary referral hospital experience. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27 (8): 920-924. doi:10.1097/MBC.000000000000518.
- Moll S y Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. Circulation 2015; 132 (1): e6-e69. doi:10.1161/CIRCULA-TIONAHA.114.013311.
- Cid Sánchez AB y Sáez Zafra A. Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. Med Gen y Fam 2015; 4 (1): 16-17. doi:10.1016/j.mgyf.2015.05.004.
- Vargas Á. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Rev Hematol Mex 2019; 20 (2): 79-85. https:// doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096.
- Sedhai YR, Golamari R, Salei A, Alukal J, Basnyat S, Pathak S, Bhatacharya PT. May-Thurner Syndrome. Am J Med Sci 2018; 355 (5): 510-514. https://doi.org/10.1016/j. amjms.2017.09.011.
- Xu J, Yujun L, Weimin Z. Mid-and long-term efficacy of endovascular-based procedures for Cockett syndrome. Sci Rep 2018; 8 (1): 1-7. https://doi.org/10.1038/s41598-018-29756-1.

- De Stephano CC, Werner EF, Holly BP, Lessne ML. Diagnosis and management of iliac vein thrombosis in pregnancy resulting from May-Thurner syndrome. J Perinatol 2014; 34 (7): 566-568. doi:10.1038/jp.2014.38.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J 2020; 41 (4): 543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, et al. Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther 2017; 7 (Suppl 3): S276-S284. doi:10.21037/cdt.2017.09.01.
- Hickey SE, Curry CJ, Toriello H V. ACMG practice guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med 2013; 15 (2): 153-156. doi:10.1038/gim.2012.165.
- Lee AI, Chaar CIO, Solomon CG. The hidden lesion. N Engl J Med 2016; 374 (22): 2160-2165. doi:10.1056/ NEJMcps1406615.
- Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis.
 N Engl J Med 2017; 377 (12): 1177-1187. doi:10.1056/ NEJMra1700365.
- Ibrahim W, Al Safran Z, Hasan H, Abu Zeid W. Endovascular management of May-Thurner syndrome. Ann Vasc Dis 2012; 5 (2): 217-221. doi:10.3400/avd.cr.12.00007.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. Nat Rev Dis Prim 2018; 4 (1): 17103. doi:10.1038/nrdp.2017.103.
- 27. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019; 78 (10): 1296-1304. doi: 10.1136/annrheum-dis-2019-215213.

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.v38i4.4468

Afección medular en astas posteriores, manifestación inicial de mieloma múltiple

Medullar damage in posterior horns, initial manifestation of multiple myeloma.

Alfonso Rodríguez-Ojeda,¹ Fanny Aguas-Arce,² Josefina García-González,³ Luisa Banda-García⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica grave caracterizada por la existencia de células plasmáticas productoras de una inmunoglobulina monoclonal con infiltración a la médula ósea. El síntoma de manifestación más común (67%) fue dolor óseo. Las complicaciones más comunes presentes en el diagnóstico fueron anemia (54%), enfermedad ósea (45%) e insuficiencia renal (36%); si bien las afectaciones a nivel de sistema nervioso central se han considerado variables infrecuentes mas no inexistentes. La presentación clínica encontrada en las variantes asociadas a infiltracion de sistema nervioso central se caracteriza por paresias y disestesias directamente proporcionales al porcentaje de afección nerviosa.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 39 años de edad con afección medular en astas posteriores como manifestación inicial de mieloma múltiple.

CONCLUSIONES: En México la estadistica de este tipo de enfermedades ha sido deficiente; sin embargo, se busca orientar de manera oportuna y realizar un diagnóstico diferencial para evitar complicaciones derivadas de la enfermedad de fondo.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; enfermedad ósea.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is a severe hematologic malignancy characterized by the presence of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin with bone marrow infiltration. The most common presentation symptom (67%) was bone pain. The most common complications present in the diagnosis were anemia (54%), bone disease (45%) and renal failure (36%); although the affectations at the level of the central nervous system have been considered infrequent but not non-existent variables. The clinical presentation found in the variants associated with infiltration of the central nervous system is characterized by presenting paresis and dysesthesias directly proportional to the percentage of nervous disorders.

CLINICAL CASE: A 39-year-old female patient with medullar affection in posterior horns as initial manifestation of multiple myeloma.

CONCLUSIONS: In Mexico, the statistics of this type of disease have been deficient; however, it is sought to guide in a timely manner and make a differential diagnosis to avoid complications derived from the underlying disease.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Bone disease.

- ¹ Residente de Medicina Interna.
- ² Especialista en Medicina Interna
- ³ Especialista en Radiología e Imagen.
- ⁴ Especialista en Medicina Interna y subespecialista en Hematología. Hospital General de Zona núm. 11, IMSS, Xalapa, Veracruz, México.

Recibido: 30 de junio 2020 Aceptado: 5 de diciembre 2020

Correspondencia

Alfonso Rodríguez Ojeda virus07web@live.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Ojeda A, Aguas-Arce F, García-González J, Banda-García L. Afección medular en astas posteriores, manifestación inicial de mieloma múltiple. Med Int Méx 2022; 38 (4): 942-947.



ANTECEDENTES

El mieloma múltiple, mielomatosis o enfermedad de Kahler, se caracteriza por la existencia de células plasmáticas proliferativas neoplásicas. Es una enfermedad de naturaleza incurable, restringida a la médula ósea; sin embargo, puede haber manifestaciones extramedulares con afectación al hígado, la piel, las glándulas endocrinas, los ganglios linfáticos, el tubo gastrointestinal y las vías respiratorias.1 El sistema nervioso central es una ubicación muy poco frecuente de afectación extramedular. Se diagnostica en menos del 1% de los pacientes con mieloma múltiple y puede manifestarse como lesiones cerebrales localizadas o como mielomatosis meníngea definida por la existencia de células monoclonales en el líquido cefalorraquídeo.² La manifestación clínica neurológica es variable y principalmente se debe a hiperviscosidad, hipercalcemia, compresión medular, depósitos de amiloide o inducida por fármacos neuropáticos.1 La incidencia de mieloma múltiple es similar en hombres y mujeres. La mediana de edad al diagnóstico es de 53 años, mientras que la edad promedio de inicio del mieloma es de aproximadamente entre 65 y 70 años; se ha encontrado que los pacientes jóvenes son más propensos a padecer lesiones en el sistema nervioso central por mieloma. Por tanto, la información que tenemos proviene de reportes de un número limitado de pacientes.3

Los reportes de los trabajos realizados en el Centro Médico Nacional en Puebla, México, concluyen que la manifestación clínica del mieloma múltiple en pacientes mexicanos no es significativamente diferente que en otras poblaciones; representando una incidencia del 4.2% de neoplasias hematológicas, que es 2-3 veces menos frecuente que en caucásicos. El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en: *a)* número aumentado de células plasmáticas inmaduras en la médula ósea o la evidencia histopatológica de un plasmocitoma. *b)* La existencia de la proteí-

na M en la orina o suero. *c)* Lesiones en hueso compatibles con mieloma múltiple.⁴ No hay una patogénesis clara del origen de esta enfermedad en el sistema nervioso central; se postula que ante la ausencia de células plasmáticas, la causa de metástasis sea la difusión por medio de precursores linfoides.

El diagnóstico de mieloma múltiple en el sistema nervioso central se apoya en la existencia de células plasmáticas en líquido cefalorraquídeo. Xiao-Yan, en un reporte retrospectivo con 625 pacientes, encontró un máximo de células plasmáticas de 337 cél/mL e hiperproteinemia con un máximo de 6.8 g de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las células plasmáticas pueden estar solo en el 19% de las muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados.1 Los cambios en la imagen por resonancia magnética son significativos para sustentar el diagnóstico y éstos pueden manifestarse como: realce de las leptomeninges, en la duramadre, masas en clivus, tumores que afecten la hipófisis y aún más raros tumores intraparenquimatosos.

La mayoría de los pacientes con afectación al sistema nervioso central ya tenían el conocimiento de padecer mieloma múltiple e incluso recibían tratamiento con talidomida; por lo que se considera un factor de mal pronóstico y evidencia de progresión de la enfermedad. Son aún menos frecuentes los pacientes en quienes se establece el diagnóstico de mieloma múltiple al tiempo del inicio de las manifestaciones neurológicas

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años de edad, sin antecedentes heredo-familiares de importancia, residía en área rural. Negó consumo de alcohol, tabaco o enervantes. Entre sus antecedentes personales patológicos padecía hipertensión arterial sistémica de un mes de detección en tratamiento

con ARA II. Fue intervenida quirúrgicamente de dos cesáreas, plastia umbilical, colecistectomía y legrado, biopsia con colocación de dispositivo intrauterino hormonal (levonorgestrel), sin documentarse más afecciones que miomatosis uterina.

Inició su padecimiento a principios de octubre de 2019, con paraparesia bilateral ascendente de más de 20 días de evolución, que llegó hasta la parte inferior de ambas mamas, situación que evolucionó a anestesia total, motivo por el cual buscó atención médica urgente. El cuadro sintomático se acompañaba de dolor tipo urente en ambos miembros inferiores, evaluado en la escala numérica de 6/10. Se acompañó de episodios de cefalea universal, intermitente y pulsátil de duración variable que se aliviaba parcialmente con antiinflamatorios no esteroides. Negó pérdida de control de esfínteres y la pérdida de la sensibilidad no estaba acompañada de dolor intenso. La paciente refirió la progresión de la enfermedad de forma lenta; tanto así que siguió haciendo sus actividades cotidianas de forma habitual, solo con mayor dificultad.

A la exploración física se le encontró consciente, con lenguaje bien articulado, sin afectación a los nervios craneales, con disminución de la fuerza motriz en ambos miembros inferiores 4/5 en escala de Daniels de forma simétrica. Tenía anestesia desde los ortejos hasta los límites del dermatoma T4, no mostró afectación cardiorrespiratoria ni pérdida del control de esfínteres.

Se abordó el caso buscando causas de lesión en las astas posteriores en la columna dorsal, pues los estudios paraclínicos se encontraron en límites normales. Se solicitó tomografía simple de columna cervical, dorsal y lumbar con la intención de descartar una masa ocupativa en la médula espinal. Se observaron imágenes hipodensas redondeadas, algunas con esclerosis marginal en la columna dorsal afectando

los cuerpos vertebrales T3 a T9 (**Figura 1**). Las lesiones fueron sumamente sugerentes de lisis, por lo que consideramos entre los diagnósticos diferenciales al mieloma múltiple; sin embargo, en los exámenes de laboratorio la paciente tuvo concentraciones de glucosa de 161 mg/dL, urea 33 mg/dL, BUN 15.5 mg/dL, creatinina 0.54 mg/ dL, Ca 9 mg/dL, Hb 11 g/dL, Hto 34%, plaquetas 454,000, leucocitos 7500, neutrófilos 6300, por lo que no reunió los criterios básicos para el diagnóstico de mieloma. De manera simultánea se realizaron radiografías de cráneo que mostraron múltiples lesiones radiolúcidas, elípticas, sugiriendo ser osteolíticas, distribuidas en la tabla externa, díploe y tabla interna (patrón en sal y pimienta; Figura 2). Como parte del protocolo para detección de otras enfermedades que fueran causa del cuadro clínico se obtuvieron los siguientes resultados: CPK 66 UI/L, K 4.38 mmol, Na 141 mmol, Mg 1.9 mg, VIH negativo, VHB negativo, VHC negativo, bilirrubina total 0.57 mg, proteínas totales 6.8 g/dL, globulinas 2.6 g/dL, albúmina 4.2 g/dL, ALT 21 UI, AST 32 UI, fosfatasa 115 UI/L, deshidrogenasa láctica

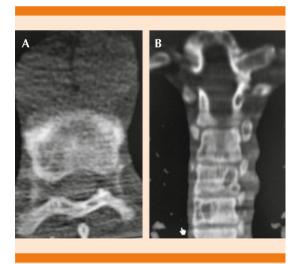


Figura 1. Tomografía simple de columna toraco-lumbar donde se observan lesiones líticas a nivel de T3-T4. Corte coronal (A) y axial (B).



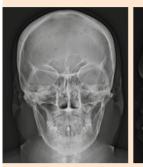




Figura 2. Múltiples lesiones en el cráneo, radiolúcidas, elípticas, osteolíticas distribuidas en la tabla externa, díploe y la tabla interna (patrón en sal y pimienta).

436 UI/L, Ca 8.8 mg, hemoglobina glucosilada 6%, proteína C reactiva 10 mg/L. Se realizaron, además, estudios de laboratorio para descartar enfermedades ocupantes del canal medular, entre ellas metástasis de otras neoplasias, que fueron negativos: alfafetoproteína 2 ng/mL, Ca 125-5 83.8 U/mL, Ca 19-9 < 2.00.

Se programó una resonancia magnética con gadolinio en el transcurso del protocolo de estudio; sin embargo, por cuestiones relacionadas con el recurso de nuestro hospital no se hizo de forma inmediata, así que tuvimos que recurrir a otros estudios paraclínicos para evidenciar la existencia de mieloma múltiple en un caso que inició exclusivamente con manifestaciones neurológicas. De la punción lumbar obtuvimos parámetros dentro de la normalidad y nuestro laboratorio no evidenció la existencia de células plasmáticas en el citológico, la tinción con tinta china fue negativa. La determinación de inmunoglobulina IgA sérica fue de 39 mg/dL (valor de referencia 70-400 mg/dL) y la proteína de Bence-Jones fue negativa.

Una semana después del ingreso de la paciente recibimos el resultado de la inmunofijación de proteínas en orina en donde se detectaron cadenas ligeras kappa totales y libres de tipo monoclonal. La β 2 microglobulina fue negativa (2.117 mg/L).

Con la información obtenida, solicitamos intervención por el servicio de hematología y del aspirado de médula ósea con tinción de hematoxilina y eosina se encontró el 60% de células plasmáticas, con lo que se corroboró el diagnóstico de mieloma múltiple. **Figura 3**

Para este momento la paciente ya había recibido tres dosis de metilprednisolona 1 g vía intravenosa indicadas por neurología y clínicamente tuvo alivio de los síntomas referidos al inicio del cuadro. Comenzó la deambulación, aunque con dificultad y mejoró la sensibilidad de forma significativa.

Por último, la resonancia magnética reportó una lesión infiltrativa en el clivus y el tercio posterior del esfenoides de 17 x 14 mm; una lesión ocupante en T6 a T8 que afectaba la médula espinal y sus diferentes capas, incluido el ligamento longitudinal posterior, que infiltraba la raíz nerviosa de dichos segmentos a través del agujero de conjunción del lado izquierdo (**Figuras 4 y** 5). Se corroboraron las lesiones osteolíticas de T3 a T9, S2 a S4 y alas sacras.

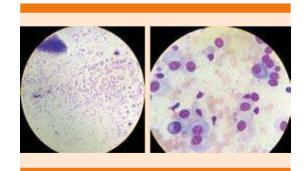


Figura 3. Frotis de aspirado de médula ósea. Tinción de hematoxilina-eosina.

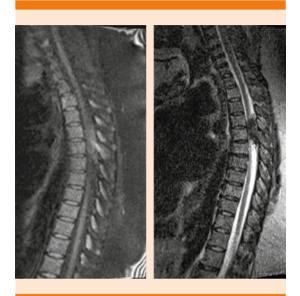


Figura 4. Secuencia T1-T2 y dixon sagital. Imagen hipointensa con realce del contraste paramagnético en D6, D7, D8, que afecta la médula espinal, desplaza en sentido anterolateral derecho e infiltra las raíces nerviosas a traves del agujero de conjunción.

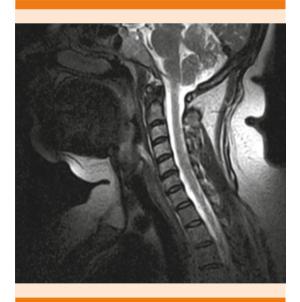


Figura 5. En T2 sagital lesión hiperintensa de contornos lobulados que infiltra el clivus y el tercio posterior del seno esfenoidal.

La paciente egresó del hospital con cita en la consulta externa para seguimiento e inicio de tratamiento con radioterapia, ácido zoledrónico y talidomida.

DISCUSIÓN

La importancia de este caso clínico radica en el hallazgo de un mieloma múltiple en una mujer joven mestiza mexicana en quien la manifestación neurológica inicial y única fue el punto de partida para establecer el diagnóstico oncohematológico.

En series de casos a nacionales la existencia de variantes al establecer el diagnóstico correspondiente a mieloma múltiple, en los que se plasmó el pico monoclonal anormal, tuvo una mediana de 2.87 g/dL con límites de 0 a 9.9 g/dL; pico M fue de 3 g/dL. Se descubrió que la cadena pesada anormal era IgG en 40 casos, IgA en 11 e IgM en uno. La paraproteinemia más frecuente fue IgG kappa (36% de los casos), además, en el apartado correspondiente a los cambios radiográficos, el 68% demostró anormalidades, incluidas lesiones osteolíticas, mientras que hasta un 32% no mostró anomalías óseas al momento del diagnóstico.⁴

La afección extramedular del mieloma múltiple es una variante poco frecuente con porcentaje de manifestación del 1%, lo que dificulta el diagnóstico específico enfocado al ámbito hematológico, situación que puede asociarse con enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, Guillain-Barré y neuropatía por diabetes. Ruiz-Argüelles, en sus reportes estadísticos, documenta que, además, la frecuencia de los casos de mieloma múltiple en los mestizos mexicanos es aún más baja que en otros grupos étnicos.⁴ En las referencias buscadas nacionales solamente se encontró el caso explícito de un paciente con manifestaciones neurológicas similares a las que nosotros comunicamos; sin



embargo, durante el abordaje clínico y por la falta de recurso de diagnóstico, el paciente recibió como terapia inicial inmunoglobulina, lo que incrementó la hiperviscosidad provocándole la muerte.⁵ Sin embargo, este paciente tenía manifestaciones hematológicas claras que pudieron haber hecho sospechar el diagnóstico de forma inicial. Nuestra paciente en ningún momento tuvo manifestaciones de hiperviscosidad. Directamente y de forma simultánea hubo evidencia de afección neurológica como marcador sintomático inicial.

Lo más común es que en los reportes de casos mundiales se documente la afección neurológica al sistema nervioso central como marcador de progresión y mal pronóstico del mieloma múltiple previamente diagnosticado y tratado en un lapso relativo y variable de hasta dos años, con una tasa de supervivencia baja en los seis meses siguientes.^{2,6}

CONCLUSIONES

Es de suma importancia tener el abordaje integral de un paciente con síntomas de compresión medular. Inicialmente debemos comprender la magnitud del padecimiento, pues su pronta atención y diagnóstico cambiará de manera radical el pronóstico, limitando de manera objetiva el daño neurológico irreversible.

El inicio del cuadro puede ocurrir con múltiples variantes en sus síntomas; puede ser que predomine el dolor, la parálisis o hipoestesias. Una buena historia clínica y exploración física podrán darnos información del nivel del daño propiamente dicho, como es el caso de la afección medular en sus astas anteriores (motoras), posteriores (sensitivas) o ambas. No debemos limitar el basto recurso diagnóstico ante un síndrome compresivo medular.

REFERENCIAS

- Nieuwenhuizen L, Biesma D. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. Eur J Haematol 2008; 80

 (1): 1-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00956.x.
- Xiao-Yan Q, Wei-Jun F, Xao X, Fan X, et al. Clinical features of multiple myeloma invasion of the central nervous system in Chinese patients. Chin Med J 2010; 123 (11): 1402-1406.
- Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol 2016; 91: 575-580. doi: 10.1002/aih.24351.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gomez-Rangel JD, Ruiz- Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. Arch Med Res 2004; 35: 163-167. doi: 10.1016/j.arcmed.2003.09.013.
- Rodríguez-Nava MA, Soto-Rivas I, Hernández-Meraz O. Síndrome de compresión medular y mieloma múltiple inicialmente mal diagnosticados. Med Int Mex 2013; 29: 318-323.
- Varettoni M, Corso A, Zappasodi P, Calliada F, Castagnola C, Mangiacavalli S, Lazzarino M. Infiltration of the spinal cord in a patient with multiple myeloma. J Clin Oncol 2008; 26 (25): 4207-4209. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8476.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4478

Insuficiencia adrenal por tuberculosis

Adrenal insufficiency due to tuberculosis.

Elena González-Arnáiz, Lucía González-Roza, Beatriz Ramos-Bachiller, Diana Ariadel-Cobo, María D Ballesteros-Pomar

Resumen

ANTECEDENTES: La insuficiencia suprarrenal es un trastorno insidioso y en general progresivo por hipofunción de la corteza suprarrenal. Durante muchos años, la tuberculosis se ha considerado la principal causa de insuficiencia suprarrenal de tipo infeccioso. En la actualidad, la causa más frecuente es la autoinmunitaria. Debido a que los síntomas de la insuficiencia suprarrenal son inespecíficos y a la baja incidencia de tuberculosis en países no endémicos, el diagnóstico y por tanto el tratamiento se retrasan.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 58 años, con diagnóstico de neumonía y derrame paraneumónico de causa tuberculosa, con datos clínicos y analíticos de insuficiencia suprarrenal.

CONCLUSIONES: En países no endémicos la tuberculosis extrapulmonar debe considerarse una posible causa de insuficiencia suprarrenal. Puede existir interacción entre los fármacos tuberculostáticos y el tratamiento corticoideo requerido en la insuficiencia suprarrenal. En la mayoría de los casos de insuficiencia suprarrenal de causa tuberculosa, la función adrenal no se recupera.

PALABRAS CLAVE: Corteza suprarrenal; tuberculosis.

Abstract

BACKGROUND: Adrenal insufficiency is a generally progressive, insidious, hypofunctional disorder of the adrenal cortex. For many years, tuberculosis has been considered the leading cause of infectious adrenal insufficiency. Currently, the most frequent cause is autoimmune. Due to the non-specific symptoms of adrenal insufficiency and the low incidence of tuberculosis in non-endemic countries, the diagnosis and therefore treatment are delayed.

CLINICAL CASE: A 58-year-old male patient, diagnosed with pneumonia and a parapneumonic effusion of tuberculosis, with clinical and analytical data of adrenal insufficiency.

CONCLUSIONS: In non-endemic countries, extrapulmonary tuberculosis should be considered a possible cause of adrenal insufficiency. There may be an interaction between tuberculostatic drugs and corticosteroid treatment required in adrenal insufficiency. In most cases of tuberculosis-related adrenal insufficiency, adrenal function does not recover.

KEYWORDS: Adrenal cortex; Tuberculosis.

Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Recibido: 3 de julio 2020

Aceptado: 25 de septiembre 2020

Correspondencia

Elena González Arnáiz elenagonzalezarnaiz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Arnáiz E, González-Roza L, Ramos-Bachiller B, Ariadel-Cobo D, Ballesteros-Pomar MD. Insuficiencia adrenal por tuberculosis. Med Int Méx 2022; 38 (4): 948-952.

www.medicinainterna.org.mx



ANTECEDENTES

La insuficiencia suprarrenal primaria fue descrita por primera vez en 1885 por Thomas Addison, en ese momento la causa más frecuente era la infecciosa (Mycobacterium tuberculosis). En la actualidad en los países industrializados, alrededor del 75 al 80% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria son de causa autoinmunitaria, mientras que la tuberculosis supone el 7 al 20% de los casos.1 Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal primaria son inespecíficos y la incidencia de tuberculosis en países no endémicos es baja, por ello el diagnóstico se retrasa fácilmente. Comunicamos un caso de insuficiencia suprarrenal primaria tuberculosa en un paciente ingresado por neumonía resistente a tratamiento antibiótico convencional.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas, ex fumador, ingreso hospitalario por neumonía hacía más de 20 años. Sin tratamiento domiciliario habitual. Ingresó en mayo de 2018 por astenia, fiebre y tos no productiva de 8 días de evolución, resistente a tratamiento antipirético y antibiótico empírico. En la exploración física inicial destacó: presión arterial 127/80 mmHg, temperatura 38°C, saturación O2 del 96% con gafas nasales a 4 litros. Sin adenopatías ni ingurgitación yugular. Auscultación cardiopulmonar con tonos cardiacos rítmicos a 100 lpm e hipofonesis basal izquierda. En las pruebas complementarias se observó PCR de 207 [0-5] mg/L con leucocitosis y desviación izquierda con marcadores tumorales normales. Antígenos de Legionella y neumococo en orina, hemocultivos, serología de VHB, VHC y VIH y mantoux negativos. Quantiferón-TBC positivo. En la radiografía de tórax se observó derrame pleural izquierdo que ocupaba un tercio del hemitórax y pinzamiento del seno costofrénico derecho (Figura 1). El diagnóstico inicial fue de

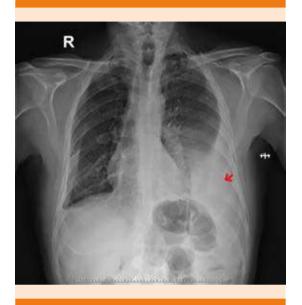


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra derramé pleural izquierdo y pinzamiento del ángulo costofrenico derecho.

neumonía izquierda y derrame paraneumónico complicado, se inició tratamiento antibiótico con betalactámico y quinolona y se realizó un drenaje y análisis del líquido pleural (**Cuadro 1**). Ante los resultados anteriores, se inició tratamiento con tres fármacos tuberculostáticos (rifampicina, isoniacida y etambutol). A pesar de la buena evolución clínica respiratoria y radiológica, el paciente mostró deterioro del estado general, apatía, anorexia e hiporexia con pérdida de 2 kg de peso e hipotensión con hiponatremia moderada sintomática. En la exploración física llamó la atención una hiperpigmentación palmar y labial. En los estudios de laboratorio se observó sodio de 127 [135-145] mmol/L, hormonas tiroideas normales y cortisol plasmático de 7.02 µg/dL. Se realizó una prueba dinámica (prueba de Synacthen®) para confirmar la sospecha diagnóstica de insuficiencia suprarrenal primaria (**Cuadro 2**). Los anticuerpos anti 21-hidroxilasa y anti-corteza suprarrenal fueron negativos y el TAC abdominal mostró la glándula suprarrenal izquierda aumen-

Cuadro 1. Características del líquido pleural

	Líquido pleural
Aspecto	Líquido seroso y turbio
Recuento celular	918 leucocitos/mm³ [0-200] (85% linfocitos, 12% monocitos)
Bioquímica	Glucosa 50 [0-200] mg/dL, LDH 1350 [0-480] U/L, proteínas 5.6 [0-3] g/dL, ADA 132 [0-45] U/L, pH: 7.24 [7.3-7.4]
Microbiología	Tinción de auramina y PCR para micobacterias negativa
Cultivo	Mycobacterium tuberculosis positivo sensible fármacos de primera línea
Citología	Inflamación crónica inespecífica. Negativo para malignidad

Cuadro 2. Resultados de la prueba de Synacthen®

Prueba de Synacthen®	Cortisol µg/dL	ACTH pg/mL
Basal	4.99	649 [7.2-63.3]
30 minutos	7.8	-
60 minutos	5.45	-

tada de tamaño (**Figura 2**). El diagnóstico fue de tuberculosis pleural e insuficiencia suprarrenal primaria por tuberculosis.

DISCUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria es un trastorno caracterizado por déficit en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal. La causa más frecuente en la actualidad es la adrenalitis autoinmunitaria. La tuberculosis adrenal, que hasta el decenio de 1920 fue el principal agente etiológico, ahora representa menos del 20% de los casos.¹

La tuberculosis es una infección bacteriana causada por un germen llamado *Mycobacterium tuberculosis*, puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, asociando múltiples manifestaciones clínicas, lo que dificulta su diagnóstico.² La adrenalitis tuberculosa afecta solo al 6% de los pacientes con tuberculosis activa, suele ser consecuencia de la diseminación hematógena

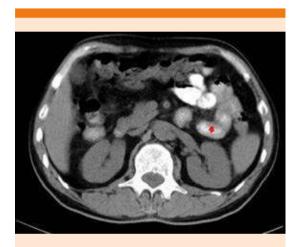


Figura 2. Tomografía axial computada abdominal con glándula suprarrenal izquierda aumentada de tamaño.

desde una infección pulmonar activa y produce necrosis caseosa de las glándulas adrenales.³

En 1974, Nerup estableció unos criterios para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal de origen tuberculoso. Entre ellos se encontraba la evidencia de diseminación hematógena de la tuberculosis y la existencia de calcificaciones adrenales a nivel radiológico.⁴

Los síntomas más frecuentes de la insuficiencia suprarrenal son: astenia, anorexia, pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, hipotensión (depleción de volumen por déficit de mineralo-



corticoides). La hiperpigmentación cutánea es el hallazgo físico más característico, se debe a la elevación de la ACTH y permite diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria de una secundaria. Los hallazgos de analíticos más frecuentes son: hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, hipercalcemia, anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia. Para que se produzcan manifestaciones clínicas es necesaria la destrucción de al menos un 90% de la corteza adrenal.⁵

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal requiere confirmar el déficit de cortisol y establecer la causa del mismo. Para ello se realiza la determinación del cortisol plasmático entre las 8 y 9 am (valores de cortisol menores de 3 µg/ dL confirman el diagnóstico y mayores de 15 µg/ dL lo descartan). Se requieren pruebas dinámicas para confirmar o descartar el diagnóstico y que permitan valorar la reserva adrenocortical, el más realizado es la estimulación rápida con ACTH, que consiste en la administración intravenosa de 250 µg de tetracosactida (Synacthen®) y se mide el cortisol plasmático basal y a los 30 y 60 minutos (un valor pico de cortisol sérico menor de 18 µg/dL se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal). Un valor elevado de ACTH diferencia la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria.6

Ante la sospecha de tuberculosis, puede realizarse la prueba cutánea de la tuberculina o Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) específico de *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente infectado con el bacilo tuberculoso reacciona a la prueba con una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada sobre todo por linfocitos T, apareciendo una induración a las 48-72 horas de la inyección. La capacidad de respuesta a la tuberculina no permanece invariable durante toda la vida, puede debilitarse con el tiempo. Existen otras pruebas disponibles para el

diagnóstico basadas en la producción de gamma interferón por los linfocitos T en respuesta a antígenos específicos.⁷ El diagnóstico de certeza de la tuberculosis solo puede conseguirse con técnicas microbiológicas, mediante la demostración del bacilo en cultivo, baciloscopia y PCR.⁸

La tomografía computada (TC) es una técnica diagnóstica de alta resolución de la enfermedad adrenal. En el caso de la insuficiencia adrenal, los hallazgos varían en función del estadio evolutivo de la enfermedad. Inicialmente se aprecia hiperplasia suprarrenal. Posteriormente, el reemplazo progresivo por fibrosis conduce a la disminución del tamaño de las adrenales, mientras que en las fases muy evolucionadas las glándulas pueden estar atróficas. Solo en el 50% aparecen las calcificaciones como hallazgo característico.⁹

Los anticuerpos antiadrenales son marcadores de la adrenalitis autoinmunitaria, su hallazgo prácticamente descarta otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria.¹⁰

El tratamiento de la insuficiencia adrenal consiste en la sustitución con hidrocortisona a dosis de 20-30 mg al día u otro corticoide a dosis equivalentes. En general, se trata de administrar la menor dosis que permita controlar los síntomas y evitar efectos secundarios del tratamiento. Generalmente todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria requieren tratamiento con mineralocorticoides (fludrocortisona), salvo los que mantienen una actividad renina plasmática normal, esto se debe a que el tratamiento glucocorticoide contribuye a la actividad mineralocorticoide total.¹⁰

El esquema terapéutico de la tuberculosis en pacientes inmunocompetentes en España es con cuatro fármacos de primera línea durante los dos primeros meses (isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol) y dos fármacos (isoniacida y rifampicina) durante los cuatro meses restantes hasta completar seis meses. En España las resistencias primarias a la isoniacida son inferiores al 4%, por lo que la pauta de tres fármacos es suficiente. En poblaciones con tasas de resistencia superiores debe añadirse etambutol o estreptomicina durante los primeros dos meses. En los pacientes con inmunodepresión, se aconseja ampliar la fase de mantenimiento durante otros tres meses.¹¹

La rifampicina induce la expresión de CYP3A4 y acelera el metabolismo de la hidrocortisona, por eso en casos de tuberculosis adrenal en tratamiento con rifampicina, la dosis de hidrocortisona debe incrementarse.¹²

En nuestro paciente se administró una dosis intravenosa de hidrocortisona y posteriormente oral con mejoría clínica. Al alta recibió tratamiento con rifampicina/isoniazida (dos comprimidos de 150/300 mg al día hasta enero de 2019), etambutol (tres comprimidos de 400 mg al día hasta julio de 2018) y 35 mg de hidrocortisona al día distribuidos en tres dosis. No se administró fludrocortisona porque tras el inicio de hidrocortisona, el paciente no mostraba hiponatremia ni hipotensión.

En el seguimiento en consulta el paciente refirió ganancia de peso, apetito y mejoría clínica significativa, sin alteraciones iónicas. Finalizó el tratamiento antituberculoso y se redujo progresivamente la hidrocortisona hasta 15 mg al día con buena tolerancia. Tras siete meses con tratamiento se realizó prueba de Synacthen® para valorar la suspensión del tratamiento, obteniendo pico de cortisol a los 60 minutos de 12.6 μg/dL, por lo que se decidió mantener tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con 20 mg al día.

CONCLUSIONES

En países no endémicos la tuberculosis extrapulmonar debe considerarse una posible

causa de insuficiencia suprarrenal. Puede existir interacción entre fármacos tuberculostáticos y el tratamiento corticoideo, requerido en la insuficiencia suprarrenal. En la mayoría de los casos de insuficiencia suprarrenal de causa tuberculosa la función adrenal no se recupera.

REFERENCIAS

- Soedarso MA, Nugroho KH, Meira Dewi KA. A case report: Addison disease caused by adrenal tuberculosis. Urol Case Rep 2018; 20: 12-4. doi: 10.1016/j.eucr.2018.05.015.
- Sarin BC, Sibia K, Kukreja S. Study of adrenal function in patients with tuberculosis. Indian J Tuberc 2018; 65 (3): 241-245. doi: 10.1016/j.ijtb.2017.08.033.
- Van Haren Noman S, Visser H, Muller AF, Limonard G. Addison's disease caused by tuberculosis: Diagnostic and therapeutic difficulties. Eur J Case Rep Intern Med 2018; 5 (8): 000911. doi: 10.12890/2018 000911.
- Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report of 108 cases. Acta Endocrinol (Copenh). 1974; 76 (1): 127-141. doi:10.1530/acta.0.0760127.
- Repiso-Moreno M, Daroca-Pérez R, Elizondo-Pernaut MJ, Jiménez-Bermejo F. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis. SEMERGEN Med Fam 2003; 29: 329-32.
- De Miguel-Novoa P, Aulinas-Masó A, Montañez-Zorrilla C. Insuficiencia adrenal primaria. Manual de Endocrinología y Nutrición. SEEN.
- Cascante JA, Pascal I, Eguia VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. Anales Sis San Navarra 2007; 30 (suppl. 2): 49-65.
- Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Luis-Calpe JA, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008; 44: 551-66. DOI: 10.1157/13126836.
- Coras N, Somocurcio J, Aguilar C. Tuberculosis primaria de la glándula suprarrenal: comunicación de dos casos. An Fac Med 2013; 74 (3): 221-226.
- Araujo-Castro M, Currás-Freixes M, De Miguel-Novoa P, Gracia-Gimeno P, et al. Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. Endocrinol Diabetes Nutr 2019; 67: 53-60. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.01.004.
- Montoya T, Pavón I, Olivar J, Peñalver D, Iglesias P. Dificultades diagnósticas en un caso de enfermedad de Addison de origen tuberculoso. Endocrinol Nutr 2007; 54: 279-82. https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71449-3.
- Kusuki K, Watanabe S, Mizuno Y. Tuberculous Addison's disease with increased hydrocortisone requirements due to administration of rifampicin. BMJ Case Reports 2019; 12: 228-293. doi: 10.1136/bcr-2018-228293.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4482

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: comunicación de un caso en Nuevo León, México

Creutzfeldt-Jakob disease: a report of a case in Nuevo Leon, Mexico.

Laura Gabriela Soto-Salazar, Saúl Favela-Aldaco, Estefania Boland-Rodríguez, Luis Ángel González-Vergara, Fernando García-Villarreal

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es el padecimiento prototipo de las enfermedades por priones en humanos, es una afección poco frecuente y clínicamente heterogénea, es un diagnóstico diferencial importante entre las demencias de progresión rápida. El diagnóstico definitivo se basa en biopsia de tejido cerebral; no obstante, ante las limitaciones de este estudio, existen auxiliares diagnósticos que, aunados a la clínica, establecen el diagnóstico probable. En México existen muy pocos casos registrados y no existen datos epidemiológicos al respecto.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 69 años de edad, originario del estado de Nuevo León, México, sin antecedentes personales de importancia, que inició con un cuadro de demencia rápidamente progresiva y movimientos mioclónicos, tuvo proteína 14-3-3 positiva en el líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma y la resonancia magnética nuclear se encontraron con datos típicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es poco sospechada y en nuestro país es raramente reportada, ante esta situación es importante tener presente su existencia e incluirla entre los diagnósticos diferenciales de la enfermedad neurológica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Creutzfeldt-Jakob; prion; México; proteína 14-3-3; proteína Tau; demencia; mioclono; ataxia.

Abstract

BACKGROUND: Creutzfeldt-Jakob disease is the prototype of prion illness in humans, it is a rare and clinically heterogeneous entity as well as an important differential diagnosis in rapidly progressing dementias. The definitive diagnosis is based on a biopsy of brain tissue; however, given the limitations of this study, there are diagnostic test that, in combination with the clinic, make a probable diagnosis. In Mexico there are few registered cases and there are no epidemiological data in this regard.

CLINICAL CASE: A 69-year-old male patient from Nuevo Leon, Mexico, without a significant personal history who started with a rapidly progressive dementia and myoclonic movements who presented a 14-3-3 positive protein in cerebrospinal fluid, the electroencephalogram and nuclear magnetic resonance both with typical data for Creutzfeldt-Jakob disease.

CONCLUSIONS: Creutzfeldt-Jakob disease is little suspected and in Mexico is little reported; before this situations it is important to have it in mind and include it among the differential diagnoses of neurological disease.

KEYWORDS: Creutzfeldt-Jakob disease; Prion; Mexico; 14-3-3 protein; Tau protein; Dementia; Myoclonus; Ataxia.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional ISSSTE de Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 5 de julio 2020 Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia

Laura Gabriela Soto-Salazar gabrielasotosalazar@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Soto-Salazar LG, Favela-Aldaco S, Boland-Rodríguez E, González-Vergara LA, García-Villarreal F. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: comunicación de un caso en Nuevo León, México. Med Int Méx 2022; 38 (4): 953-959.

www.medicinainterna.org.mx 953

ANTECEDENTES

Las enfermedades por priones en humanos representan, por su rareza y heterogeneidad, un desafío diagnóstico. Es posible dividir este tipo de enfermedades con base en su forma de adquisición en tres: hereditarias, esporádicas y adquiridas por infección. Las formas más frecuentes de manifestación son las de tipo esporádico y de éstas la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob representa cerca del 90% de los casos.¹

Se trata de una enfermedad cuya incidencia global se informa típicamente como uno a dos casos por millón de habitantes.² En Estados Unidos en personas mayores de 65 años de edad tiene incidencia anual promedio de 4.8 por 1,000,000.³ La edad media de manifestación es de 67 años y no existe predilección por sexo.^{2,4} En México existen pocos casos comunicados en la bibliografía médica y, de la misma forma, no existen estudios epidemiológicos al respecto.^{5,6,7}

La proteína priónica humana (PrP) puede encontrarse en la isoforma "celular" (PrPc), que es la forma normal y la scrapie (PrPsc), que es la forma responsable de enfermedad. Las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica se ven influidas por polimorfismos en el codón 129 del gen que codifica la proteína priónica humana llamado PRNP, así como por la cepa de la PrPsc (tipos 1 y 2). De esta manera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se clasifica en seis subtipos: MM1, MM2 (cortical y talámica), MV1, MV2, VV1 y VV2, según las combinaciones de polimorfismo del codón 129 que implica metionina o valina (metionina/metionina, metionina/valina, valina/valina).1,8 Estas variantes corresponden a la clasificación previamente descrita como sigue: MM1 y MV1/forma clásica o mioclónica y variante Heidenhain, MM2-cortical/no establecida,

MM2-talámica/variedad talámica e insomnio fatal esporádico, MV2/variante Kuru-placas, VV1/no establecida, VV2/variante atáxica, tipo Brownell-Oppenheimer.⁸

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica se caracteriza por ser clínicamente heterogénea, si bien la demencia rápidamente progresiva forma parte de la mayor parte de las manifestaciones.9 Para simplificar esta variedad clínica es posible dividir los subtipos de la enfermedad de acuerdo con el tipo de síntomas predominantes, ya sea en principalmente cognitiva que comprende los subtipos MM1, MV1, MM2 Y VV1, y subtipos principalmente atáxicos que corresponden a VV2 y MV2.1 Al inicio de la enfermedad es común encontrar síntomas inespecíficos, la aparición de síntomas neurológicos definitivos es a veces precedida por una fase prodrómica con cambios en el comportamiento, miedo inespecífico, adinamia, cefalea, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación y pérdida de peso.¹⁰ Según el tipo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica serán los síntomas de manifestación y los trastornos del movimiento implicados, los subtipos MM1 y MV1 representan del 55 al 70% de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, causan síntomas principalmente cognitivos y se caracterizan por deterioro cognitivo multidominio rápidamente progresivo y confusión ocasionalmente acompañada de trastornos del movimiento de tipo ataxia y mioclono espontáneo o inducido. La evolución de los síntomas va del síndrome prodrómico a deterioro cognitivo y trastornos del movimiento rápidamente en cuestión de días, para posteriormente cursar con mutismo acinético en algunos meses. 1,10,11

Comunicamos el caso de un paciente masculino de 69 años de edad en el que se estableció el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 69 años de edad, originario de la ciudad de Guadalupe, Nuevo León. Tenía el antecedente médico de trastorno del movimiento que inició 5 años previos al ingreso hospitalario con una única valoración por parte de servicio de Neurología en la que recibió abordaje como síndrome parkinsoniano, en aguel momento se describió con temblor a la acción, así como al reposo de predominio izquierdo (con signo de contar monedas positivo) y, además, con rigidez a la movilización pasiva de las extremidades, con marcha algo encorvada y con escaso braceo; se inició tratamiento con levodopa-carbidopa, medicación con la que continuaba al momento del ingreso. Sin otros antecedentes personales patológicos y no patológicos de importancia. Acudió al servicio de urgencias referido desde su unidad médica tras manifestar exacerbación progresiva del trastorno motor preexistente de tres semanas de evolución, este trastorno se tornó generalizado afectando la musculatura facial y se acompañó, a su vez, de nuevas alteraciones de la marcha, caracterizadas por disminución de la longitud del paso con una característica marcha festinante, así como aumento del encorvamiento previamente manifestado; posteriormente evolucionó con apraxia, disartria y disminución de la fuerza muscular de las cuatro extremidades, lo que le impidió la bipedestación, la tomografía se reportó normal. A la exploración física se encontró un paciente masculino encamado con signos vitales dentro de la normalidad, edad aparente mayor a la cronológica con postura encorvada forzada, alerta, orientado en persona mas no en tiempo ni en espacio, inatento, hablaba con monosílabos sin fluidez, obedecía órdenes muy simples, con incapacidad para la lectura y la escritura, con imposibilidad para la valoración del resto de las funciones mentales superiores. Olfato conservado, agudeza visual y campimetría no valorables, reflejos pupilares conservados y movimientos

oculares aparentemente conservados (no cooperaba para su adecuada exploración), el resto de pares craneales sin alteraciones aparentes. La valoración cardio-pulmonar estaba dentro de la normalidad. Abdomen asintomático y asignológico. Extremidades superiores e inferiores con fuerza 2/5, hipertónicas y rígidas, hipotróficas, incapacidad para la marcha. Hiperreflexia patelar y aquilea bilateral. Con movimientos anormales de tipo mioclónicos generalizados. Sensibilidad conservada y con dolor a la palpación superficial de las extremidades inferiores. Sin signos de rigidez nucal, Brudzinki y Kernig negativos. En los estudios de laboratorio de ingreso se reportaron: eritrocitos 4.88 10⁶/µL, hemoglobina 14.10 g/dL, hematócrito 41.5%, plaquetas 254 10³/µL, leucocitos 8.3 10³/µL, neutrófilos 6.12 10³/μL, linfocitos 41.5010³/μL, TP 13.0seg, TPT 31.7 seg, INR 1.09, glucosa 132 mg/dL, urea 18 mg/dL, creatinina 0.6 mg/ dL, bilirrubina directa 0.0 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.5 mg/dL, ALT 62 UI/L, AST 62 UI/L, fosfatasa alcalina 65 U/L, albúmina 3.6 g/dL, sodio 138 mmol/L, potasio 3.6 mmol/L, cloro 104 mmol/L, ph 7.39, HCO, 20.8, lactato 1.4, VSG 37 mm/h, PCR 25.86 mg/dL, ck 101, ckmb 12, VDRL negativo, anti-VIH negativo. Se realizó punción lumbar obteniendo líquido cefalorraquídeo de aspecto xantocrómico, claro, sin células, tinta china negativo, KOH negativo, gramnegativo, BAAR negativo, cultivo negativo. Hemocultivos negativos, urocultivo negativo. La resonancia magnética nuclear de cerebro simple de ingreso evidenció: a nivel supratentorial adecuada diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca, se observaron algunas zonas hiperintensas en T2/FLAIR en relación con zonas de gliosis, en la secuencia DW se observó restricción de la difusión a nivel giral fronto-parieto-occipital derecho; en los núcleos de la base se identificaron en la secuencia de DWI y T2/FLAIR hiperintensidades del putamen de forma bilateral, además de hiperintensidad hacia el globo pallidus, la región sellar y los senos cavernosos sin evidencia de alteración (**Figuras 1 y 2**). Secundario a los hallazgos clínicos y radiológicos se estableció el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El electroencefalograma mostró complejos de ondas agudas en ambos hemisferios. Se envió muestra de líquido cefalorraquídeo para análisis de proteína 14-3-3 que se recibió en nivel > 80,000 U/mL (límite de referencia: < 20,000) con lo que se confirma el diagnóstico. Durante el internamiento el paciente evolucionó hacia el mutismo acinético, se acentuó la rigidez y continuaba con movimientos mioclónicos, posteriormente desarrolló imposibilidad para la deglución, por lo que se asistió de sonda

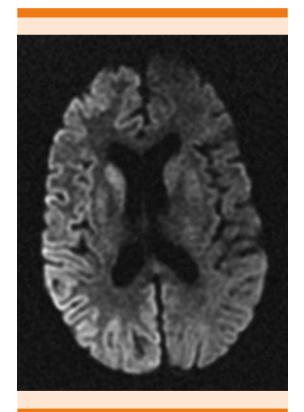


Figura 1. Imagen ponderada por difusión (DW) axial que muestra áreas hiperintensas que afectan la corteza de todo el hemisferio derecho y el cuerpo estriado ipsilateral.

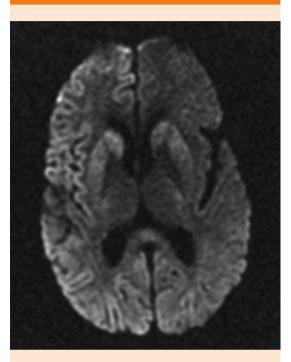


Figura 2. Imagen ponderada por difusión (DW) axial que muestra áreas hiperintensas que afectan predominantemente la corteza frontal y occipital del hemisferio derecho y el cuerpo estriado ipsilateral.

de gastrostomía para su alimentación, durante la evolución tuvo episodios aislados de crisis convulsivas de tipo tónico-clónicas por lo que se inició tratamiento anticomicial, durante este tiempo se mantuvo con medidas de soporte, durante la hospitalización adquirió neumonía asociada con los cuidados de la salud, por lo que se inició tratamiento antibiótico y continuó con cuidados paliativos. El paciente falleció debido a neumonía.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un padecimiento poco incluido entre los diagnósticos diferenciales en la enfermedad neurológica. La



clínica clásica, como se ha hecho mención, consiste en un cuadro de demencia rápidamente progresiva acompañado de síntomas motores variados y es posible dividirlo en fases según la evolución de la enfermedad. El paciente estudiado acudió por primera vez a nuestro hospital en una fase avanzada que en el curso de algunos días culminó en el mutismo acinético. Los criterios diagnósticos dictados por la CDC clasifican a nuestro paciente como un caso probable al contar con demencia rápidamente progresiva y mioclono, mutismo acinético y un resultado positivo en tres de las pruebas diagnósticas indicativas. Cuadro 1

El patrón de referencia para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la demostración de cambios típicos, como espongiosis, pérdida neuronal, depósito de PrP y gliosis en biopsia de tejido cerebral. A su vez, la biopsia

cerebral permite la realización de inmunohistoquímica, así como Western Blotting para PrP, mismos que permiten la tipificación y subtipificación de la cepa PrP implicada. La biopsia es una técnica cada vez menos socorrida en el diagnóstico de esta enfermedad, esto por los avances en pruebas diagnósticas menos invasivas con altos niveles de sensibilidad y especificidad, así como por la disminución del riesgo de infectocontagiosidad dependiente de las variantes adquiridas. En el caso comunicado, por las razones anteriormente expuestas no fue posible la obtención de la muestra de tejido, actualmente contar con un reporte de biopsia positiva es la única forma de establecer el diagnóstico definitivo de enfermedad de Creutzfeldt-lakob.2,14

El electroencefalograma es parte importante de la evaluación en pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y su compati-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob según la CDC en 2018

Caso confirmado	Diagnóstico por técnicas neuropatológicas estándar o inmunocitoquímicamente o Western blot confirmatorio para PrP resistente a proteasa o presencia de fibrillas scrapie-asociadas
Caso probable	Trastorno neuropsiquiátrico más RT-QuIC positivo en líquido cefalorraquídeo u otros tejidos O Demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: • Mioclono • Signos visuales o cerebelosos • Signos piramidales-extrapiramidales • Mutismo acinético Y resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de laboratorio: • Un EEG típico (complejos periódicos de ondas agudas) • Un análisis positivo del líquido cefalorraquídeo 14-3-3 en pacientes con duración de la enfermedad de menos de 2 años. • Hiperintensidad en caudado/putamen en resonancia magnética de cerebro o al menos en dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital), ya sea en imágenes ponderadas por difusión (DWI) o recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) Y sin investigaciones de rutina que indiquen otro diagnóstico
Caso posible	 Demencia agresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: Mioclono Signos visuales o cerebelosos Signos piramidales-extrapiramidales Mutismo acinético Y la ausencia de un resultado positivo para cualquiera de las cuatro pruebas anteriores que clasificaría un caso como "probable" Y duración de la enfermedad de menos de dos años Y sin investigaciones de rutina que indiquen un diagnóstico alternativo

bilidad con la descripción típica se ha incluido entre los criterios diagnósticos.¹³ Como parte del estudio de nuestro paciente se encontraron complejos de ondas agudas periódicas los cuales son hallazgos distintivos de EEG en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y se encuentran en aproximadamente el 66% de los pacientes con esta enfermedad; tienen valor predictivo positivo del 96%, a su vez, este tipo de hallazgos solo se encuentran en el 5 al 7% de los pacientes que manifiestan demencia rápidamente progresiva. En el caso de otros trastornos neurológicos sistémicos que pueden resultar con complejos de ondas agudas periódicas, como la encefalopatía metabólica, tóxicas y anóxicas, resulta útil la correlación con la manifestación clínica y los antecedentes del paciente.15

Recientemente se desarrollaron algunos biomarcadores de fluidos como auxiliares diagnósticos, el líquido cefalorraquídeo ha sido el principal analito.14 El más prometedor de estos marcadores es la proteína 14-3-3, se trata de una familia de proteínas intraneuronales altamente conservadas que al encontrarse en concentraciones detectables en líquido cefalorraquídeo son indicadores de daño neuronal rápido, reciente o en curso por cualquier causa, se ha informado una especificidad del 80% y sensibilidad del 92% para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, aunque ésta puede variar según lo seleccionado que sea el paciente al que se realiza.14,15 En el paciente en estudio se obtuvieron concentraciones superiores a los límites de referencia de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo resultando positivo, esto se considera criterio diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob según la CDC.

La detección de concentraciones elevadas de proteína Tau en líquido cefalorraquídeo también parece aumentar como resultado de daño neuronal por cualquier causa y con un nivel de corte alto tiene buen rendimiento diagnóstico para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob entre los pacientes con demencia rápidamente progresiva; se han reportado sensibilidades que van del 75 al 98% y especificidades del 67 al 99%. En la comparación directa con la proteína 14-3-3 determinada con los métodos más nuevos basados en ELISA, esta última es superior. ¹⁴ Otros marcadores, como la enolasa específica de neurona y la proteína astrocítica S-100-B, también pueden estar elevados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. ^{14,15}

Los estudios de neuroimagen pueden mostrar hallazgos característicos en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y también son parte de los criterios diagnósticos de la CDC, éstos se dividen en típicos y atípicos.16 Los hallazgos típicos son una hiperintensidad de señal simétrica o asimétrica en el núcleo caudado y el putamen, así como daño focal o difuso, simétrico o asimétrico de la corteza cerebral en las secuencias FLAIR/DWI, que muestra sensibilidad general de aproximadamente el 60 al 70% y especificidad de aproximadamente el 80 al 90%. 16,17,18 Existen tres patrones principales de hiperintensidad FLAIR/DWI en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica: cortical y subcortical que representan del 45 al 68%, predominantemente neocortical que representan del 24 al 41% y predominantemente subcortical que son el 5 al 12.5% del total.16 Se ha descrito que un grado de intensidad mayor en los ganglios basales se relaciona con corto tiempo de supervivencia en estos enfermos, de igual manera, las áreas afectadas en la RMN muestran correlación con los síntomas y el subtipo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.18 Durante la hospitalización del paciente estudiado se realizó resonancia magnética nuclear en dos ocasiones, obteniendo los datos típicos de la enfermedad; sin embargo, no se obtuvieron variaciones en el grado de la hiperintensidad.



El tratamiento de esta enfermedad es sintomático y de soporte, la mayoría de los pacientes fallecen en los próximos meses al diagnóstico debido a procesos infecciosos.⁹

CONCLUSIONES

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es poco sospechada y en nuestro país es raramente reportada, ante esta situación es importante tener presente su existencia e incluirla entre los diagnósticos diferenciales de la enfermedad neurológica. Ante la mínima sospecha deberá considerarse realizar los estudios de extensión necesarios. Al ser una enfermedad letal el diagnóstico temprano y preciso permite la atención paliativa oportuna proporcionando, además, la orientación familiar temprana. Es importante el desarrollo de futuros estudios epidemiológicos para la estimación de la incidencia y prevalencia de la enfermedad por priones en México.

REFERENCIAS

- Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. Lancet Neurol 2012; 11 (7): 618-28. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70063-7. Erratum in: Lancet Neurol. 2012; 11 (10): 841.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. Lancet Infect Dis 2020; 20 (1): e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Maddox RA, Minino AM, Folkema AM, Haberling DL, Hammett TA, Kochanek KD, Sejvar JJ, Schonberger LB. Human prion diseases in the United States. PLoS One 2010; 5 (1): e8521. doi: 10.1371/ journal.pone.0008521.
- Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Mex 2007; 23: 34-46.
- Reyes MT, Aguilar S, Corona R, Vega I, Montalvo Colón C. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Médica Sur 2002; 9 (2):79-87.

- Calderón-Garcidueñas AL, Sagastegui-Rodríguez JA, Canales-Ibarra C, Farías-García R. Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones. Gac Méd Méx 2001; 137 (6): 589-594.
- García-Ortega Y, Bravo-Ruiz O, Mireles-Ramírez M, Ramírez-Márquez J, Cabrera- Gaytán D. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Méx 2019; 35 (5): 795-801.
- Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology 2017; 37 (2): 174-188. doi: 10.1111/neup.12355.
- Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, Nanda A. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. Neurosurg Focus 2015; 39 (5): E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
- Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol 2018; 153: 155-174. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00009-X.
- Rodriguez-Porcel F, Ciarlariello VB, Dwivedi AK, Lovera L, Da Prat G, Lopez- Castellanos R, Suri R, Laub H, Walker RH, Barsottini O, Pedroso JL, Espay AJ. Movement disorders in prionopathies: A systematic review. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2019; 9. doi: 10.7916/tohm.v0.712.
- Geschwind MD, Murray K. Differential diagnosis with other rapid progressive dementias in human prion diseases. Handb Clin Neurol 2018; 153: 371-397. doi: 10.1016/ B978-0-444-63945-5.00020-9.
- CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2018. https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnosticcriteria.html (Accessed on June 01, 2020).
- Thompson AGB, Mead SH. Review: Fluid biomarkers in the human prion diseases. Mol Cell Neurosci 2019; 97: 81-92. doi: 10.1016/j.mcn.2018.12.003.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurophysiol 2006; 117 (5): 935-51. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007.
- Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, Maia Júnior AC, da Rocha AJ. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: Imaging patterns and their differential diagnosis. Radiographics 2017; 37 (1): 234-257. doi: 10.1148/rg.2017160075.
- Narula R, Tinaz S. Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 2018; 378 (4): e7. doi: 10.1056/NEJMicm1710121.
- Meissner B, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. Neurology 2004; 63 (3): 450-6. doi: 10.1212/01. wnl.000136225.80445.c9.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.7399

Trombosis sistémica simultánea como manifestación de COVID-19

Simultaneous systemic thrombosis as a manifestation of COVID-19.

Jesús Samuel Borges-López,¹ Adán Rafael Mares-Orozco,¹ José Luis Barón-Caballero,² Eduardo Ayala-Hernández,³ Luis Manuel Borges-López⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La actual pandemia de COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio; sin embargo, con el aumento de casos en todo el mundo existe evidencia de afectación cardiovascular, que puede manifestarse como infarto agudo de miocardio, miocarditis, pericarditis, miopericarditis, insuficiencia cardiaca, choque cardiogénico, vasculitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, evento vascular cerebral isquémico, insuficiencia arterial aguda, arritmias y muerte súbita.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 70 años de edad que padeció trombosis multisistémica de manera simultánea manifestada por evento vascular cerebral, tromboembolia pulmonar, infarto agudo de miocardio e insuficiencia arterial aguda en el contexto de neumonía por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES: En los pacientes con COVID-19 existe un alto potencial trombogénico secundario a estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, lo que empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad, principalmente en pacientes que requieren estancia en UCI, por lo que debe proporcionarse un adecuado esquema tromboprofiláctico o anticoagulante y seguimiento en la fase de convalecencia para detectar las secuelas asociadas con la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; trombosis; infarto de miocardio.

Abstract

BACKGROUND: The current COVID-19 pandemic mainly affects the respiratory system; however, with the increase in cases worldwide, there is evidence of compromise at the cardiovascular level, which can manifest as acute myocardial infarction, myocarditis, pericarditis, myopericarditis, heart failure, cardiogenic shock, vasculitis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, ischemic stroke, acute arterial insufficiency, arrhythmias, and sudden death.

CLINICAL CASE: A 70-year-old male patient who simultaneously presented multisystemic thrombosis manifested by cerebral vascular event, pulmonary thromboembolism, acute myocardial infarction and acute arterial insufficiency in the context of SARS-CoV-2 pneumonia.

CONCLUSIONS: In patients with COVID-19 there is a high thrombogenic potential secondary to blood stasis, hypercoagulability and endothelial dysfunction, which worsens the prognosis and increases mortality, mainly in patients who require ICU stay, so an adequate thromboprophylactic or anticoagulant scheme and follow-up in the convalescent phase must be provided to detect sequelae associated with COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Thrombosis; Myocardial infarction.

- ¹ Servicio de Cardiología.
- ² Servicio de Ecocardiografía.
- ³ Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

⁴ Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México.

Recibido: 31 de enero 2022 Aceptado: 17 de marzo 2022

Correspondencia

Jesús Samuel Borges López jborgescardio@outlook.com

Este artículo debe citarse como:

Borges-López JS, Mares-Orozco AR, Barón-Caballero JL, Ayala-Hernández E, Borges-López LM. Trombosis sistémica simultánea como manifestación de COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (4): 960-963.

www.medicinainterna.org.mx



ANTECEDENTES

El nuevo virus SARS-CoV-2 y sus variantes recientemente descritas, causantes de la pandemia, tienen gran variedad de manifestaciones clínicas, que pueden ir desde un estado asintomático hasta la insuficiencia respiratoria grave. Se han reportado casos en los que además de afección pulmonar, este virus tiene graves repercusiones extrapulmonares, hasta un 30% de los pacientes hospitalizados manifiestan daño cardiovascular, que debido a diversos mecanismos fisiopatológicos, que siguen siendo poco claros, causa lesión miocárdica y endotelial, lo que provoca en estos pacientes una amplia gama de manifestaciones cardiovasculares, lo que empeora el pronóstico y eleva la mortalidad.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica y tabaquismo durante más de 20 años, que tres días previos a su ingreso manifestó hemiplejia derecha y bradilalia sin recibir atención médica. Sin embargo, posterior a 48 horas inició con dolor precordial, opresivo, intensidad 8/10, irradiado al cuello y brazo izquierdo, acompañado de diaforesis, disnea y taquicardia, por lo que acudió a urgencias. A su ingreso mostró presión arterial de 200/120 mmHg, frecuencia cardiaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 30 pm, temperatura de 37°C, SatO, de 70%; los estudios paraclínicos reportaron glucosa de 156 mg/ dL, cr 2.1 mg/dL, urea 28 mg/dL, leucocitos 16,000, neutrófilos 85%, hemoglobina 12 g/dL, plaquetas 167,000, dímero D 39,868, ferritina 403, troponina I ultrasensible > 50,000 pg/mL y BNP 805 pg/mL. A la exploración física el paciente tenía hemiplejia derecha, somnolencia y datos de insuficiencia respiratoria, además, se evidenció palidez, coloración marmórea, frialdad y ausencia de pulsos en el miembro inferior izquierdo. El paciente requirió manejo

avanzado de la vía aérea, solicitando tomografía computada simple de cráneo que evidenció isquemia y hemorragia en la región occipital izquierda (Figura 1). La angioTC contrastada de tórax realizada por sospecha de tromboembolia pulmonar reveló defectos de llenado en la rama pulmonar derecha, lo que confirmó el diagnóstico de tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio alto (Figura 2). Igualmente se evidenciaron datos sugerentes de neumonía viral atípica (Figura 3). En el electrocardiograma se observó elevación del segmento ST en cara inferior (Figura 4); el paciente fue valorado por el servicio de Cardiología y en ese momento tenía contraindicación absoluta para fibrinólisis por evidencia de evento vascular cerebral isquémico reciente. Fue valorado por el servicio de Neurología encontrándose fuera de ventana para fibrinólisis, se indicó manejo con estatinas y antiagregación plaquetaria. Debido a los hallazgos en el miembro inferior, fue valorado por



Figura 1. Tomografía computada simple de cráneo que muestra zona hipodensa y pequeñas zonas hiperdensas en la región occipital izquierda, compatible con evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico.

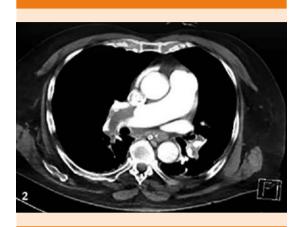


Figura 2. AngioTC de tórax que muestra defecto de llenado de la rama pulmonar derecha, compatible con tromboembolia pulmonar.

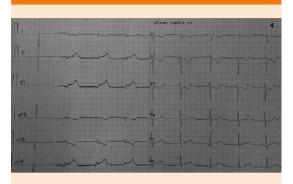


Figura 4. Electrocardiograma de 12 derivaciones. Ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 60 lpm, P 80 ms, PR 160 ms, QRS 80 ms, AQRS + 30°, QT 480 ms, dextrorrotado, posición intermedia, con elevación del segmento ST de 2 mm en DII, DIII, aVF, e infradesnivel del segmento ST de 2 mm en V1-V3, DI, aVL.



Figura 3. Tomografía computada de tórax de alta resolución que muestra datos de consolidación y broncograma aéreo, compatible con neumonía basal izquierda, así como derrame pleural bilateral.

el servicio de Angiología, que diagnosticó insuficiencia arterial aguda Rutherford III irreversible (**Figura 5**), el paciente era apto para amputación supracondílea. Por todo el contexto clínico del paciente durante el periodo de la pandemia actual se solicitó igualmente PCR-SARS-CoV-2

que fue positiva, por lo que se decidió ingreso a UCI de área COVID-19; sin embargo, a las 24 horas tuvo deterioro hemodinámico y posterior defunción.

CONCLUSIONES

Desde el primer caso reportado de COVID-19 en diciembre de 2019, hemos tenido nuevos conocimientos de su fisiopatología, manifestaciones clínicas y secuelas que puede provocar.2 Es ya sabido que el virus SARS-CoV-2 puede ingresar a las células a través de la unión de la proteína S con el receptor ECA-2, favoreciendo su transcripción y replicación. A diferencia de lo que se pensaba en un principio, el virus puede ingresar y no solo dañar las células de las vías respiratorias y causar síndrome de dificultad respiratoria, sino que también se han reportado casos en los que existe afectación cardiovascular, lo que se explica por diferentes mecanismos fisiopatológicos, como daño miocárdico directo que provoca lisis celular y liberación exagerada de citocinas inflamatorias conocida como tormenta de citocinas, lo que provoca, a su vez,





Figura 5. Insuficiencia arterial aguda Rutherford III irreversible en el miembro inferior izquierdo. Se observa palidez y coloración marmórea.

daño multiorgánico y sepsis.³ Igualmente, se ha observado que el músculo liso vascular y el endotelio tienen en su membrana receptores de ECA-2, por lo que el ingreso del SARS-CoV-2 a este nivel provoca la activación de macrófagos, que liberan citocinas, principalmente IL-1b e IL-6, que promueven la expresión de moléculas de adhesión para la activación endotelial, dando lugar a vasculitis aguda, liberándose también factores procoagulantes, como el plasminógeno.⁴

Asimismo, la expresión de ECA-2 en los pericitos lleva a disfunción endotelial y un estado de hiperactividad plaguetaria y procoagulante que da lugar a microangiopatía y microtrombosis en diversos órganos, lo que explica la alta carga trombótica que muestran estos pacientes.5 Todo lo anterior trata de explicar la diversidad de manifestaciones cardiovasculares que se han observado en pacientes con COVID-19, como el infarto agudo de miocardio, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardiaca, choque cardiogénico, arritmias, vasculitis y enfermedad tromboembólica venosa y trombosis arterial. La importancia de comunicar este caso clínico es dar a conocer que los pacientes con infección por COVID-19, aparte de tener daño respiratorio, pueden padecer daño y complicaciones multisistémicas, como en el caso comunicado en el que se observaron manifestaciones secundarias a trombosis, lo que empeoró el pronóstico del paciente, llevándolo a su deceso.

REFERENCIAS

- Figueroa-Triana JF, Salas-Márquez DA, Cabrera-Silva JS, Alvarado-Castro CC, Buitrago-Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular [COVID-19 and cardiovascular disease]. Revista Colombiana Cardiología 2020; 27 (3): 166-174. doi: 10.1016/j.rccar.2020.04.004.
- Fernández A, Barisani JL, Guetta J, Bosio M, et al. COVID-19. Review on its cardiovascular impact. Rev Argent Cardiol 2020; 88: 253-274.
- Bono JOE, Barcudi R. Daño residual cardiovascular postcovid. Rev Fed Arg Cardiol 2020; 49 (4): 129-132.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5 (7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. JACC Basic Transl Sci 2020; 5 (5):518-536. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.7290

Réplica: Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?

Replica: Antimicrobial use and abuse in COVID-19: When is its use justified?

Johan Azañero-Haro

Sr. Editor.

He leído con mucho interés un artículo publicado recientemente en su revista, el cual lleva como título "Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?".¹ A la luz de las investigaciones sobre coinfecciones bacterianas en COVID-19 y a pesar de ser baja su prevalencia en COVID-19, la administración irracional de los antimicrobianos sigue incrementando una crisis global, siendo los responsables la autoprescripción y la prescripción médica errada, conllevando así al descontrolado incremento de la "muy temible" resistencia antimicrobiana.²

En el contexto de la pandemia de COVID-19 es comprensible el efecto que tiene el tema ante la ausencia de un "tratamiento eficaz". Los autores recomiendan que la administración de los antimicrobianos no debe ser generalizada bajo ninguna circunstancia, salvo algunas consideraciones propias de cada paciente, como lo han detallado adecuadamente en el artículo en mención, dicha recomendación es en concordancia con las publicadas en las múltiples investigaciones.³

Sin embargo, la colonización bacteriana versus la infección bacteriana siguen siendo temas de preocupación creciente y poco dilucidados. Antiguamente, debido a la negatividad de los cultivos obtenidos de las vías respiratorias, el árbol bronquial y el pulmón eran considerados estériles

Internista. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unánue, Lima, Perú. Escuela de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

Recibido: 10 de enero 2022 Aceptado: 18 de enero 2022

Correspondencia

Johan Azañero Haro jazanero@unfv.edu.pe

Este artículo debe citarse como: Azañero-Haro J. Réplica: Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? Med Int Méx 2022; 38 (4): 964-966.



en los sujetos sanos. Sin embrago, en las últimas décadas el uso de técnicas microbiológicas independientes a los cultivos ha confirmado que el árbol broncopulmonar está colonizado por una gran cantidad de microorganismos, conocido como la microbiota respiratoria, compuesta por bacterias, virus y hongos.⁴

La microbiota está implicada en la maduración y el mantenimiento de la homeostasia: Celular-inmunidad. Investigaciones recientes sostienen que actúa probablemente como un guardián que proporciona resistencia a la colonización contra los patógenos respiratorios que la invaden.⁵ Todavía siguen siendo un misterio los factores ecológicos-ambientales que dirigen el desarrollo de comunidades microbianas y cómo éstas afectan la salud respiratoria.

Las nuevas técnicas moleculares, celulares e inmunológicas utilizadas para estudiar la interacción huésped-patógeno se habían volcado exclusivamente para las infecciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),6 aunque en la actualidad también ha podido extrapolarse a la infección por el SARS-CoV-2. Sin embargo, aún debe identificarse el significado de la colonización bacteriana en las vías respiratorias inferiores en sujetos sin enfermedad respiratoria.

Cabe resaltar que la detección de patógenos por métodos moleculares en muestras faríngeas⁷ o de esputo⁸ puede no implicar necesariamente que los gérmenes identificados sean responsables de alguna infección respiratoria bacteriana, pudiéndose tratar únicamente de bacterias colonizantes.

La resistencia antimicrobiana en Perú es un creciente problema de salud pública, al igual que en los países de América Latina, amenazando con convertirse en una de las principales causas de muerte en las próximas décadas.⁹ En Perú, rea-

lizamos una cohorte en un hospital peruano de referencia, evidenciándose, mediante técnicas moleculares, que la existencia de coinfección era del 41% de los casos, cifra elevada al ser contrastada con otros estudios de coinfecciones que usaron cultivos convencionales. Posiblemente los factores que podrían haber influido en ello serían la gran cantidad de pacientes que habían recibido diversos ciclos de antimicrobianos previo a su ingreso hospitalario y la alta sensibilidad en la detección de patógenos mediante técnica molecular.⁸

Algunos estudios sugieren que la coinfección bacteriana podría estar relacionada con el agravamiento del curso clínico de COVID-19, especialmente en pacientes críticamente enfermos, quienes sufrieron una tasa significativamente mayor de coinfecciones bacterianas, 10,11 aunque otras investigaciones consideran que podría estar directamente relacionada con el incremento de las tasas de los días de hospitalización, 8 así como también con la existencia de desenlaces desfavorables, como ingreso a unidades de cuidados intensivos o muerte.

En los inicios de la pandemia diversas sociedades científicas internacionales recomendaban la administración empírica de antimicrobianos, especialmente macrólidos, ante la probabilidad de bacterias atípicas y de amplio espectro en pacientes críticamente enfermos. Algunas de las investigaciones han podido identificar que la administración elevada de azitromicina podría haber alterado la microbiota respiratoria habitual, facilitando la colonización y subsecuente infección por otros patógenos bacterianos respiratorios "agresivos".

A pesar de que la coinfección entre diferentes microorganismos y el SARS-CoV-2 es un problema en la pandemia de COVID-19, actualmente no hay evidencia suficiente para respaldar la administración de antimicrobianos empíricos en pacientes ambulatorios ni hospitalizados por COVID-19, particularmente aquellos sin enfermedad crítica. 1,8,10

Por último, sigue siendo necesario fortalecer las investigaciones de las coinfecciones a fin de implementar un muestreo microbiológico estandarizado para todos los ingresos hospitalarios por COVID-19, a fin de ser capaces de correlacionar de manera prospectiva los hallazgos clínicos-laboratoriales con la existencia de coinfección y respaldar la prescripción racional de antimicrobianos.

REFERENCIAS

- Pérez-Martínez CA, Padilla-Santamaría F, Helguera-León SA, Mejía-Cornejo JJ, Casados-Rodríguez BE, Martínez-Abarca CI, et al. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? Med Int Méx 2021; 37 (6): 1015-29. https://doi.org/10.24245/ mim.v37i6.4931
- Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enfermedades Infecc Microbiol Clin 2015; 33 (10): 692-9. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020; 26 (12): 1622-9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- Monsó E. El microbioma respiratorio: más alla del cultivo. Arch Bronconeumol 2017; 53 (9): 473-4. https://doi. org/10.1016/j.arbres.2016.11.008

- Man WH, de Steenhuijsen Piters WAA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nat Rev Microbiol 2017; 15 (5): 259-70. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14
- Martínez-Aguilar NE, Vargas-Camaño ME, Hernández-Pliego RR, Chaia-Semerena GM, Pérez-Chavira M del R, Martínez-Aguilar NE, et al. Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Alerg México 2017; 64 (3): 327-46. https://doi.org/10.29262/ ram.v64i3.263
- Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus Res 2020; 285: 198005. https://doi.org/10.1016/j. virusres.2020.198005.
- Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Valdivia F, Juscamayta-López E, Azañero-Haro J, Chambi L, et al. Detection of viral and bacterial respiratory pathogens identified by molecular methods in COVID-19 hospitalized patients and its impact on mortality and unfavorable outcomes. Infect Drug Resist 2021; 14: 2795-807. https://doi.org/10.2147/ IDR.S306439.
- Pérez-Lazo G, Soto-Febres F, Morales-Moreno A, Cabrera-Enríquez JA, Díaz-Agudo J, Rojas-Tovar R, et al. Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. Horiz Méd Lima 2021; 21 (2).
- Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. Appl Microbiol Biotechnol 2020; 1-9. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of coinfections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2021; 27 (1): 83-8. https://doi.org/10.1016/j. cmi.2020.07.041.



https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.7608

Neumomediastino primario

Primary pneumomediastinum.

Santiago Campbell-Silva

Sr. Editor:

Leí con interés el artículo "El efecto Macklin asociado con influenza A (H1N1) y asma" publicado en 2022; 38 (1): 207-213 en la revista *Medicina Interna de México*.¹

Los autores del caso sostienen que "el neumomediastino puede dividirse en dos grupos: neumomediastino espontáneo con una causa primaria obvia y neumomediastino secundario a una causa patológica, responsable y demostrable, como puede ser traumatismo, infecciones intratorácicas, perforación esofágica, entre otras". Apreciación en la que no estamos de acuerdo. Según los autores ambos grupos tienen causa demostrable.

Existe una definición antigua del neumomediastino espontáneo que continúa usándose: "se refiere a la presencia de aire en el mediastino en sujetos sanos sin un factor causal evidente como una operación, aire después de una perforación viscosa, presencia de infección o trauma".²

Este tipo de neumomediastino afecta "a sujetos sanos sin un factor causal evidente". Debe ocurrir en personas sanas y de manera aparentemente "espontánea". Hecho que estamos de acuerdo, a diferencia de "una causa primaria obvia", como sostienen los autores.

Unidad de Medicina Interna, Clínica Mediláser, Florencia, Caquetá, Colombia.

Recibido: 28 de marzo 2022 Aceptado: 11 de abril 2022

Correspondencia

Santiago Campbell Silva santiago.campbell@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Campbell-Silva S. Neumomediastino primario. Med Int Méx 2022; 38 (4): 967-970.

www.medicinainterna.org.mx 967

De manera histórica el neumomediastino se ha dividido en dos grupos: espontáneo, cuando no existe una causa desencadenante, y secundario, cuando existe un evento traumático que lo desencadena. Sin embargo, esta clasificación con el paso del tiempo se ha tornado en inespecífica e inadecuada. Utilizar términos basados en definiciones o en nomenclaturas antiguas puede propagar inadvertidamente ambigüedades en la comprensión del verdadero neumomediastino espontáneo o idiopático, pero es mejor denominarlo primario porque no tiene una causa especifica que lo origine. Según esta clasificación todo lo que no sea traumático es espontáneo, pero la bibliografía actual llama "espontáneo" al grupo que tiene mayor causa desencadenante.

La clasificación del neumomediastino en "espontáneo" y "secundario" es confusa e inapropiada, no tiene especificidad y debe evitarse debido a numerosos factores predisponentes y eventos desencadenantes presentes en lo que actualmente se llama "espontáneo". Preferimos una terminología que tenga en cuenta no solo la causa del neumomediastino, sino que ayude a guiar las estrategias de manejo selectivo para una mejor atención y, además, sea sencilla de recordar y útil para la enseñanza.

Las clasificaciones y definiciones, en general, son interpretaciones humanas de los fenómenos biológicos y pueden ser efectivas por algunas razones mientras que otras son falaces. Clínicamente deben ser útiles cuando ayudan a proporcionar un diagnóstico, tratamiento o manejo correcto. Pero en ocasiones la medicina se aferra a normas, protocolos, definiciones y clasificaciones como si fueran dogmas, consecuentemente, no podemos cambiarlos ni modificarlos, hecho que no debe ser así.

La definición del neumomediastino está mal utilizada, el "neumomediastino espontáneo", tal como ocurre con los casos publicados actualmente, no es "espontáneo", sino secundario a varios factores (predisponentes o precipitantes o ambos) y, por lo tanto, si es secundario no puede ser "espontáneo", son mutualmente excluyentes. El neumomediastino verdaderamente "espontáneo" (primario) no debe tener una causa aparente específica, no puede tener ningún factor causal evidente según su definición, contrario al secundario, en donde existen diversos factores que pueden desencadenarlo. **Figura 1**

Si un neumomediastino tiene un factor predisponente que comprometa la estructura pulmonar ya sea congénita, hereditaria o genética (bronquiectasias, fibrosis quística, alteraciones del surfactante, etc.) o adquirida (asma, EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, COVID-19, etc.), no puede ser espontáneo porque existe una enfermedad subyacente que lo predispone. De igual manera, el neumomediastino que ocurre por un factor precipitante (acceso de tos, trabajo de parto, ejercicio intenso, consumo de drogas inhaladas, ventilación mecánica, etc.) en una persona saludable o con una enfermedad pulmonar subyacente tampoco puede ser espontáneo porque existe un evento desencadenante inmediato que lo ocasiona.

El neumomediastino no es una enfermedad, sino, como sucede en la mayoría de los casos, una complicación de varios factores predisponentes y precipitantes (incluido el trauma). Estos factores pueden estar presentes al mismo tiempo y causar un neumomediastino, por ejemplo, tos o vómitos y enfermedades pulmonares adquiridas. Este tipo de neumomediastino es secundario.

El neumomediastino primario es un evento realmente raro y muy poco informado en la bibliografía médica.²⁻⁶



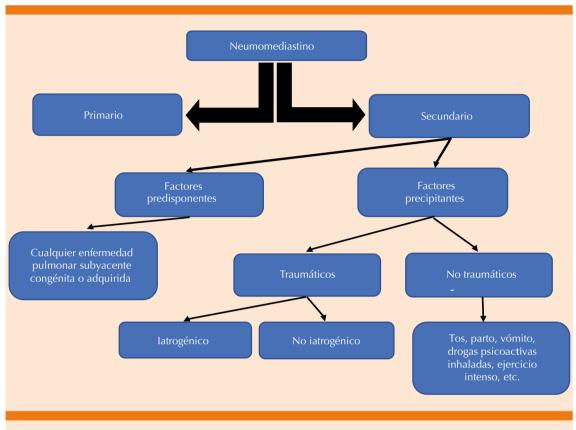


Figura 1. Clasificación del neumomediastino según el autor.

En conclusión:

- La definición verdadera y clasificación del neumomediastino no están acorde con lo publicado, por tanto, crea confusión sobre la terminología y ocasiona dificultad conceptual. La definición está mal utilizada.
- Deben omitirse los términos de neumomediastino espontáneo o idiopático y llamarse primario.
- El neumomediastino primario es aquel neumomediastino que ocurre sin ningún factor causal evidente (predisponente o precipitante o ambos), debe ocurrir de manera "espontánea".

- El neumomediastino secundario es aquel neumomediastino que ocurre cuando existe un factor causal evidente (predisponente o precipitante o ambos).
- El neumomediastino primario bajo estas condiciones es una afección poco frecuente.
- El neumomediastino secundario es la afección más informada.
- Los factores predisponentes o precipitantes pueden actuar solos o en conjunto, no son excluyentes.
- Sería interesante un consenso sobre su definición y clasificación.

REFERENCIAS

- Martínez-Martínez I, Ochoa-Salmorán H, Cabreras-Palos P, Cabreras-Martínez R. Efecto Macklin asociado con influenza (H1N1) y asma. Med Int Méx 2022; 38 (1): 207-213. doi. org/10.24245/mim.v38i1.4100.
- Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, et al. Pneumomediastinum. J Thorac Dis 2015;7: S44-S49. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11.
- Kira K, Inokuchi R, Maehara H, et al. BMJ Case Rep 2016. DOI:10.1136/bcr-2015-213550.
- Novakov IV. Idiopathic pneumomediastinum case report and review of the literature. Trakia J Sci 2019; 17: 269-272. DOI: 10.15547/tjs.2019.03.015.
- Wahab A , Chaudhary S , Smith SJ. A rare case of spontaneous pneumomediastinum in a healthy young man. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: A5491.
- Archila-Diaz JN, Walteros-Cárdenas J, Mora-Bautista VM. Neumomediastino espontáneo idiopático. Primer caso pediátrico en Colombia. Médicas UIS 2019; 32: 47–52.

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.



Manuel Ramiro H.

Pedro Gargantilla *Enfermedades que cambiaron la Historia*La Esfera de los Libros. Madrid 2016

Guillermo Murillo Godínez es un autor que con cierta frecuencia publica en Medicina Interna de México, además, sabemos que es un lector asiduo y por sus notas enviadas, un crítico propositivo de la revista; pero además con asiduidad nos manda material bibliográfico útil. El libro que comentamos hoy nos fue enviado por Murillo Godínez en junio de 2022. Gargantilla es un internista español, jefe del servicio de Medicina Interna en el Hospital del Escorial, con varios artículos publicados en revistas periódicas, pero que además se ha convertido en historiador de la medicina y en divulgador de la ciencia. En la radio y la televisión española participa en programas que acercan la ciencia a la población general. En su faceta de historiador ha publicado muchos libros, éste es el penúltimo, el último se llama Historia curiosa de la medicina (2019). Es autor de varios otros, como Las enfermedades de los borbones (2007), Enfermedades de los reyes de España. Los Austrias (2000) o Embarazos y partos de las reinas de España, escrito en colaboración con Berta María Martín Cabrejas (2020). Se ha atrevido con la ficción en El médico judío (2009), además, tiene libros de divulgación, como Los secretos de nuestro cerebro (2012) y 101 cuestiones sobre la evolución humana (2011). Es, pues, un verdadero humanista, intelectual de la medicina. En Enfermedades que cambiaron la Historia nos hace una descripción, un relato de muchas situaciones en la que la medicina, las enfermedades o los enfermos han influido en circunstancias históricas. Está escrito de forma que se puede leer de manera muy agradable, es claro que Gargantilla ha desarrollado un gran oficio de escritor. No se trata propiamente de investigaciones históricas originales, sino de la

recapitulación de muchos episodios, algunos de los cuales han sido relatados como novelas, otros, incluso, han sido llevados al cine. Sin ser un libro largo trata muchas historias sucedidas en diferentes épocas.

Empieza por narrarnos cómo los aliados engañan a los nazis sobre el sitio donde se haría el desembarco que condujo a la derrota alemana, arrojándoles un cadáver con identidad falsa que transportaba información también falsa informando que la invasión se haría en Cerdeña y que quizá facilitó la victoria (o el inicio de ella) del Desembarco de Normandía. En otro de sus relatos atribuye el final de Alejando Magno y la fragmentación de su imperio a una pancreatitis aguda que le causó la muerte. Después de su última victoria y al haberse terminado el mundo por conquistar (cuando menos a la vista de la época), Alejandro y sus tropas deciden regresar a Babilonia, donde se llevó a cabo un gran festejo, después de grandes comilonas y la ingestión de bebidas alcohólicas por varios días, Alejandro tiene dolor abdominal, sudoración, malestar general y vómito, permanece 12 días enfermo y fallece a los 32 años, es muy probable que una pancreatitis aguda haya sido la causa de su muerte durante los festejos por haber conquistado prácticamente todo el mundo; como murió tan joven, sin herederos el Imperio fue repartido entre sus generales y fue su final.

En otro de los capítulos, Angina de pecho en la Roma Antigua, nos relata los padecimientos de Adriano emperador romano, basándose ampliamente en Marguerite Youcernar; relativamente joven, Adriano empieza a tener disnea, que es progresiva, y dolor torácico, terminando años después en una clara situación de insuficiencia cardiaca crónica, tan grandes sus limitaciones como gobernante y tantas sus molestias que

acuerda con uno de sus médicos que una mañana le daría un veneno que terminaría con su vida; sin embargo, el médico es asesinado la noche previa y Adriano dura varios años más como emperador y sufriendo su padecimiento.

El fin de Napoleón en Waterloo ha sido motivo de muchos estudios históricos, de trabajos cinematográficos, de novelas y sobre ella corren muchas fábulas. Gargantilla propone, cuando menos en parte, el padecimiento de Napoleón, las hemorroides que sufría desde hacía tiempo; la noche anterior a la batalla lo mantuvieron con dolor intenso (¿se le trombosarían?), no le permitieron dormir y le impidieron montar a caballo durante su desarrollo, él que era un gran jinete, esto podría haber sido un factor que influyera en el destino final del Imperio.

En *La viruela en el nuevo mundo*, Gargantilla nos muestra la trascendencia que este padecimiento tuvo para hacer posible "la conquista"; nos relata la asociación de fechas entre grandes avances y batallas con la aparición de brotes de viruela, que al final causarían la enorme mortalidad entre los habitantes originarios, que

no tenían ninguna protección inmunológica. Insiste en que la enorme mortalidad por viruela en Tenochtitlan después de haber derrotado a Cortés fue lo que posibilitó la reorganización de los conquistadores y la toma definitiva del Imperio Azteca. Nos comenta cómo en Perú la participación de la viruela fue aún más trascendente, es posible que el 90% de los habitantes fallecieran por esta causa; entre ellos el emperador Huayna Cápac y sus hijos Huáscar y Atahualpa. Las epidemias de viruela azotaron al continente descubierto cuando menos hasta 1565 y fueron seguidas por epidemias de tifo, gripe, difteria y sarampión.

En el *Mal de los franceses* aborda la controversia de si la sífilis es americana o europea, concluyendo que es europea por hallazgos antropológicos previos al viaje de Colón.

Así, durante los 36 capítulos en que está dividido el libro el autor nos pasea por relatos, todos extraordinariamente escritos y documentados, que nos demuestran la enorme relación entre la salud, la enfermedad, las situaciones políticas y sus consecuencias históricas.



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
 - 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 de 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.
- Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (IPEG).

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".

- 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.
- 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

- 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
- 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.
- 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

Los abajo firmantes estamos con	nformes con lo i	mencionado en los incisos pre	evios, como en el tip	o de crédito asignado en este artícul
• Título del artículo				
_				
Nombre completo del autor o au	JTORES			
			MAENTE BUBLICADO NILEN	IVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA
			AMENTE PUBLICADO NI EN	
 LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE 			AMENTE PUBLICADO NI EN	
revista. Manifiestan que no existe	e conflicto de int	ERESES CON OTRAS INSTANCIAS.		chos de autor serán transferidos a la r
revista. Manifiestan que no existe	e conflicto de int	ERESES CON OTRAS INSTANCIAS.		
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ERESES CON OTRAS INSTANCIAS.		
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	e conflicto de int	ereses con otras instancias. publicación en Medicina Intern/		chos de autor serán transferidos a la f
REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE S NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTO	E CONFLICTO DE INT	ereses con otras instancias. Publicación en Medicina Interna Nombre	A DE MÉXICO, LOS DEREC	chos de autor serán transferidos a la f
revista. Manifiestan que no existe También aceptan que, en caso de s	E CONFLICTO DE INT	ereses con otras instancias. Publicación en Medicina Interna Nombre La institución donde se realizó	A DE MÉXICO, LOS DEREC	ehos de autor serán transferidos a la f
REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE S NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTO	E CONFLICTO DE INT	ereses con otras instancias. Publicación en Medicina Interna Nombre	A DE MÉXICO, LOS DEREC	chos de autor serán transferidos a la f
REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE S NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTO	E CONFLICTO DE INT	ereses con otras instancias. Publicación en Medicina Interna Nombre La institución donde se realizó	A DE MÉXICO, LOS DEREC	ehos de autor serán transferidos a la f
 También aceptan que, en caso de s Nombre y firma de todos los auto 	E CONFLICTO DE INT	ereses con otras instancias. Publicación en Medicina Interna Nombre La institución donde se realizó	A DE MÉXICO, LOS DEREC	ehos de autor serán transferidos a la f