

**EDITORIAL**

- 463 **Educación médica: pasado, presente y futuro**  
*Alberto Lifshitz*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 469 **Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina**  
*Marco Tobar-Marcillo, José López-Fuentes*
- 475 **Análisis en 14 horas del comportamiento cardiaco con base en una ley exponencial**  
*Javier Rodríguez-Velásquez, Catalina Correa, Signed Prieto, Elveny Laguado, Frank Pernet, Magda Villamizar, Edinson Olivella, Fredy Angarita, Giovanni De la Cruz, Carlos Morales*
- 484 **Infecciones asociadas con la atención de la salud**  
*Luis Javier Casanova-Cardiel, Laura Lizbeth Estrada-Tapia, Andrea Amezcua-Rentería*
- 494 **Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México**  
*Daniel Medina-García, Fadia Samantha García-Carranza*
- 506 **Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano**  
*Juan Salazar-Vilchez, Yusty Carbonell, Soledad Briceño, Isabel Borges, Roberto Añez*
- 520 **Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia**  
*Luis David Moreno-Useche, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Karen Lorena Rangel-Rivera, Jorge Mario Palmezano-Díaz, Jenny Carolina Salazar-Flórez*
- 529 **Efecto de la administración complementaria de vitamina D en pacientes con osteoporosis posmenopáusica sin respuesta a tratamiento con antirresortivos**  
*Patricia Loranca-Moreno, Grisel Vázquez-Gallardo, María Belén Brito-Gavilanes, José Bacilio Hernández-Sánchez, Isela Vieyra-Lobato, Ana Yessica Chávez-León*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 540 **Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético**  
*Juan Javier Díaz-Rodríguez*
- 551 **Síndrome de Guillain-Barré en el embarazo**  
*César Enrique Garnica-Camacho*
- 559 **Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo**  
*José Antonio Aguilar-Hidalgo, Jesús Duarte-Mote, María Eugenia Ezeta-Monroy, Ruth Serdán-Gutiérrez, Dafne Anaíd Gutiérrez-Alvarado, Julio César Ulloa-García, Itzel Guadalupe Romero-Guzmán*
- 572 **Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad**  
*Alexis Espinoza-Salinas, José González-Jurado, Arnaldo Burdiles-Alvarez, Giovanni Arenas-Sánchez, Edson Zafra-Santos*
- 580 **COVID 19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral?**  
*Miguel Ángel Sosa-Medellín, Rubén Alejandro Ponce-Mendoza, José Antonio Luviano-García, Héctor Edmundo Almanza-Valdez, Héctor Jovanny Maheda-García, Juan Enrique Santos-Macias, José Refugio Tobías-Ortega, Oscar Humberto Cavazos-Obregón, Esteban Enrique Olvera-Carranza, Armando Rodríguez-Segovia, Roxana Vázquez-Ramírez, Laura Garcés-Estrada, Luis Edén Pérez-Pérez*
- 586 **Vitamina D: una vitamina controvertida**  
*Jorge Carlos Valladares-García, José Halabe-Cherem*

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 594 **Sospecha de insuficiencia suprarrenal en el paciente con administración crónica de glucocorticoides**  
*Jorge Carlos Valladares-García, Mariana Monroy Saint-Martin, María Cristina Moreno-del Castillo, Javier José Hernández-Buen Abad, José Halabe-Cherem*
- 599 **Síndrome de Cushing iatrogénico por suplementos herbolarios falaces. El caso de Ortega Ajo Rey y Artri King**  
*Luis Del Carpio-Orantes, Alejandro Quintán Barrat-Hernández, Arturo Salas-González*
- 603 **Los felinos del INER. Una presencia inevitable**  
*José Luis Sandoval-Gutiérrez*
- 607 **¿Qué influencia tiene el toque terapéutico en el cáncer de mama?**  
*Sandra Martínez-Pizarro*
- 610 **La importancia de la Medicina interna, una breve opinión de un médico no internista**  
*David Alejandro Cabrera-Gaytán*

**CASOS CLÍNICOS**

- 613 **Síndrome del área postrema**  
*Alexander Pabón-Moreno, Gustavo Adolfo Gaitán-Quintero, Elkin José Beltrán-Carrascal, Eduardo Usta-Agamez, Edwar Ferney Ortiz-Henao*
- 619 **Síndrome lacunar disartria-mano torpe**  
*Alejandro Gutiérrez-Castillo, Amado Jiménez-Ruiz, Javier Gutiérrez-Castillo, José Luis Ruiz-Sandoval*
- 623 **Trombosis venosa profunda secundaria al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa**  
*José Roberto Rodríguez-Quintero, Carlos A Andrade-Castellanos*
- 627 **Hipotiroidismo inducido por amiodarona en un paciente con miocardiopatía arritmogénica**  
*Carlos Alberto Salcido-Carmona, Juan Manuel López-Quijano, Gildardo Vidal-Morales, Alfonso Reyes-Mitre, Miguel Ángel Reyes-Guzmán, Miguel Ángel Galicia-Martínez*
- 633 **Úlceras maleolares resistentes asociadas con esclerosis sistémica sine esclerodermia**  
*Gonzalo Alemán Fernández-del Campo, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Karina Pérez-Téllez, Pablo Alagón Fernández-del Campo*
- 636 **Hiper eosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T**  
*Verónica González-Sánchez, Alexis Ku-Macedo, Uriel Gaytán-Robles*
- 642 **Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2**  
*Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Jorge Calbo-Maques, Eusebi Chiner-Vives*

**CARTA AL EDITOR**

- 648 **Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)**  
*Xiomy Vanessa Vilcapuma-Salvatierra, Anlly Carolina Suárez-Ruiz, Luis Antonio Llanco-Albornoz*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 650 **El Ocaso de la Clínica**  
*Manuel Ramiro H*
- 651 **La niña del hematoma**  
*Manuel Ramiro H*

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

# DO<sub>2</sub>COXEL<sup>®</sup>

Etoricoxib

*Movilidad sin límites*

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



**Doscoxel<sup>®</sup> 120 mg**



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



**Doscoxel<sup>®</sup> 60 mg**



Aviso de publicidad No. 213300202C4799

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@liomont.com.mx](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx) o en la página de internet: [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx)

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

Literatura exclusiva para médicos



# Medicina Interna de México



## COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2021-2022

# 4

Volumen 37  
julio-agosto, 2021

### Presidente

Nikos Christo Secchi Nicolás

### Vicepresidente

Rubén Antonio Gómez Mendoza

### Primer secretario

María Cristina Guerrero de León

### Segundo secretario

Juan Carlos Anda Garay

### Tesorero

Miguel Ángel Gómez Pluma

### Primer vocal

Francisco Zambrano Espíritu

### Segundo vocal

Ramón Barrera Cruz

### Primer secretario suplente

Rosalía García Peña

### Segundo secretario suplente

Raúl Carrillo Esper

### Protesorero

Larissa Vázquez García

### Primer vocal suplente

Miguel Ángel Buenrosto Ahued

### Segundo vocal suplente

Irma Archundia Riveros

### Editor

Manuel Ramiro H.

### Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez  
J. Enrique Cruz Aranda

### Consejo Editorial

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

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

### COMISIONES ESPECIALES

#### Coordinador de la comisión de educación médica

Alejandro Ibarra Guillén

#### Comisión de investigación

Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

#### Comisión de ética médica y bioética

Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

#### Coordinador de la comisión de peritos

Carlos Lenin 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 Hugco Córdova Pluma

Joaquín López Bárcena

Olga Lidia Vera Lastra

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

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

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

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

**NUEVO**

# Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Quadros** Dermatológicos<sup>1</sup>

1 Anestésico<sup>1</sup>

2 Antiinflamatorio<sup>1</sup>

3 Antimicrobiano<sup>1</sup>

4 Antifúngico<sup>1</sup>

Consultar IPP  
QUADRILOID



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



**LIOMONT**  
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938  
[www.liomont.com](http://www.liomont.com)



**ESR** EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Línea Dermatológica  
**LIOMONT**



## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 463 **Educación médica: pasado, presente y futuro**  
*Alberto Lifshitz*

### EDITORIAL

- 463 **Medical education: past, present and future**  
*Alberto Lifshitz*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 469 **Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina**  
*Marco Tobar-Marcillo, José López-Fuentes*
- 475 **Análisis en 14 horas del comportamiento cardíaco con base en una ley exponencial**  
*Javier Rodríguez-Velásquez, Catalina Correa, Signed Prieto, Elveny Laguado, Frank Pernet, Magda Villamizar, Edinson Olivella, Fredy Angarita, Giovanni De la Cruz, Carlos Morales*
- 484 **Infecciones asociadas con la atención de la salud**  
*Luis Javier Casanova-Cardiel, Laura Lizbeth Estrada-Tapia, Andrea Amezcua-Rentería*
- 494 **Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México**  
*Daniel Medina-García, Fadia Samantha García-Carranza*
- 506 **Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano**  
*Juan Salazar-Vilchez, Yusty Carbonell, Soledad Briceño, Isabel Borges, Roberto Añez*
- 520 **Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia**  
*Luis David Moreno-Useche, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Karen Lorena Rangel-Rivera, Jorge Mario Palmezano-Díaz, Jenny Carolina Salazar-Flórez*
- 529 **Efecto de la administración complementaria de vitamina D en pacientes con osteoporosis posmenopáusica sin respuesta a tratamiento con antirresortivos**  
*Patricia Loranca-Moreno, Grisel Vázquez-Gallardo, María Belén Brito-Gavilanes, José Bacilio Hernández-Sánchez, Isela Vieyra-Lobato, Ana Yessica Chávez-León*

### ORIGINAL ARTICLES

- 469 **Risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving pegylated interferon-ribavirin treatment**  
*Marco Tobar-Marcillo, José López-Fuentes*
- 475 **14-hour analysis of the cardiac behavior based on an exponential law**  
*Javier Rodríguez-Velásquez, Catalina Correa, Signed Prieto, Elveny Laguado, Frank Pernet, Magda Villamizar, Edinson Olivella, Fredy Angarita, Giovanni De la Cruz, Carlos Morales*
- 484 **Infections associated to the health care**  
*Luis Javier Casanova-Cardiel, Laura Lizbeth Estrada-Tapia, Andrea Amezcua-Rentería*
- 494 **Patterns of bacterial resistance in urine cultures of a hospital of Chihuahua, Mexico**  
*Daniel Medina-García, Fadia Samantha García-Carranza*
- 506 **Clinical characteristics of type 2 diabetic patients with severe hypoglycemia from a Venezuelan hospital**  
*Juan Salazar-Vilchez, Yusty Carbonell, Soledad Briceño, Isabel Borges, Roberto Añez*
- 520 **Clinical and sociodemographic profile of Sjögren syndrome in a university hospital in Colombia**  
*Luis David Moreno-Useche, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Karen Lorena Rangel-Rivera, Jorge Mario Palmezano-Díaz, Jenny Carolina Salazar-Flórez*
- 529 **Effect of the complementary administration of vitamin D in patients with postmenopausal osteoporosis without response to the treatment with antiresorptive therapy**  
*Patricia Loranca-Moreno, Grisel Vázquez-Gallardo, María Belén Brito-Gavilanes, José Bacilio Hernández-Sánchez, Isela Vieyra-Lobato, Ana Yessica Chávez-León*

### REVISIONES NARRATIVAS

- 540 **Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético**  
*Juan Javier Díaz-Rodríguez*
- 551 **Síndrome de Guillain-Barré en el embarazo**  
*César Enrique Gamica-Camacho*
- 559 **Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo**  
*José Antonio Aguilar-Hidalgo, Jesús Duarte-Mote, María Eugenia Ezeta-Monroy, Ruth Serdán-Gutiérrez, Dafne Anaid Cutiérez-Alvarado, Julio César Ulloa-García, Itzel Guadalupe Romero-Guzmán*
- 572 **Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad**  
*Alexis Espinoza-Salinas, José González-Jurado, Arnaldo Burdiles-Álvarez, Giovanni Arenas-Sánchez, Edson Zafra-Santos*
- 580 **COVID 19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral?**  
*Miguel Ángel Sosa-Medellín, Rubén Alejandro Ponce-Mendoza, José Antonio Luviano-García, Héctor Edmundo Almanza-Valdez, Héctor Jovanny Maheda-García, Juan Enrique Santos-Macías, José Refugio Tobías-Ortega, Oscar Humberto Cavazos-Obregón, Esteban Enrique Olvera-Carranza, Armando Rodríguez-Segovia, Roxa-*

### NARRATIVE REVIEWS

- 540 **Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot**  
*Juan Javier Díaz-Rodríguez*
- 551 **Guillain-Barré syndrome in pregnancy**  
*César Enrique Gamica-Camacho*
- 559 **Comprehensive and practical approach to thrombocytopenia in pregnancy**  
*José Antonio Aguilar-Hidalgo, Jesús Duarte-Mote, María Eugenia Ezeta Monroy, Ruth Serdán-Gutiérrez, Dafne Anaid Cutiérez-Alvarado, Julio César Ulloa-García, Itzel Guadalupe Romero-Guzmán*
- 572 **Autonomous activity behavior and its relationship with obesity**  
*Alexis Espinoza-Salinas, José González-Jurado, Arnaldo Burdiles-Álvarez, Giovanni Arenas-Sánchez, Edson Zafra-Santos*
- 580 **COVID-19: Cytokine storm or viral sepsis?**  
*Miguel Ángel Sosa-Medellín, Rubén Alejandro Ponce-Mendoza, José Antonio Luviano-García, Héctor Edmundo Almanza-Valdez, Héctor Jovanny Maheda-García, Juan Enrique Santos-Macías, José Refugio Tobías-Ortega, Oscar Humberto Cavazos-Obregón, Esteban Enrique Olvera-Carranza, Armando Rodríguez-Segovia, Roxa-*



- na Vázquez-Ramírez, Laura Garcés-Estrada, Luis Edén Pérez-Pérez  
**586 Vitamina D: una vitamina controvertida**  
 Jorge Carlos Valladares-García, José Halabe-Cherem

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 594 Sospecha de insuficiencia suprarrenal en el paciente con administración crónica de glucocorticoides**  
 Jorge Carlos Valladares-García, Mariana Monroy Saint-Martin, María Cristina Moreno-del Castillo, Javier José Hernández-Buen Abad, José Halabe-Cherem
- 599 Síndrome de Cushing iatrógeno por suplementos herbolarios falaces. El caso de Ortega Ajo Rey y Artri King**  
 Luis Del Carpio-Orantes, Alejandro Quintín Barrat-Hernández, Arturo Salas-González
- 603 Los felinos del INER. Una presencia inevitable**  
 José Luis Sandoval-Gutiérrez
- 607 ¿Qué influencia tiene el toque terapéutico en el cáncer de mama?**  
 Sandra Martínez-Pizarro
- 610 La importancia de la Medicina interna, una breve opinión de un médico no internista**  
 David Alejandro Cabrera-Gaytán

**CASOS CLÍNICOS**

- 613 Síndrome del área postrema**  
 Alexander Pabón-Moreno, Gustavo Adolfo Gaitán-Quintero, Elkin José Beltrán-Carrascal, Eduardo Usta-Agamez, Edwar Ferney Ortiz-Henao
- 619 Síndrome lacunar disartria-mano torpe**  
 Alejandro Gutiérrez-Castillo, Amado Jiménez-Ruiz, Javier Gutiérrez-Castillo, José Luis Ruiz-Sandoval
- 623 Trombosis venosa profunda secundaria al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa**  
 José Roberto Rodríguez-Quintero, Carlos A Andrade-Castellanos
- 627 Hipotiroidismo inducido por amiodarona en un paciente con miocardiopatía arritmogénica**  
 Carlos Alberto Salcido-Carmona, Juan Manuel López-Quijano, Gildardo Vidal-Morales, Alfonso Reyes-Mitre, Miguel Ángel Reyes-Guzmán, Miguel Ángel Galicia-Martínez
- 633 Úlceras maleolares resistentes asociadas con esclerosis sistémica sine esclerodermia**  
 Gonzalo Alemán Fernández-del Campo, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Karina Pérez-Téllez, Pablo Alagón Fernández-del Campo
- 636 Hipereosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T**  
 Verónica González-Sánchez, Alexis Ku-Macedo, Uriel Gaytán-Robles
- 642 Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2**  
 Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Jorge Calbo-Maiques, Eusebi Chiner-Vives

**CARTA AL EDITOR**

- 648 Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)**  
 Xiomy Vanessa Vilcapuma-Salvatierra, Anlly Carolina Suárez-Ruiz, Luis Antonio Llanco-Albornoz

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 650 El Ocaso de la Clínica**  
 Manuel Ramiro H
- 651 La niña del hematoma**  
 Manuel Ramiro H

- na Vázquez-Ramírez, Laura Garcés-Estrada, Luis Edén Pérez-Pérez  
**586 Vitamin D: A controversial vitamin**  
 Jorge Carlos Valladares-García, José Halabe-Cherem

**OPINION ARTICLES**

- 594 Suspicion of adrenal insufficiency in the patient with chronic glucocorticoid administration**  
 Jorge Carlos Valladares-García, Mariana Monroy Saint-Martin, María Cristina Moreno-del Castillo, Javier José Hernández-Buen Abad, José Halabe-Cherem
- 599 Iatrogenic Cushing syndrome due to fallacious herbal supplements. The case of Ortega Ajo Rey and Artri King**  
 Luis Del Carpio-Orantes, Alejandro Quintín Barrat-Hernández, Arturo Salas-González
- 603 INER felines. An inevitable presence**  
 José Luis Sandoval-Gutiérrez
- 607 What influence does the therapeutic touch have on breast cancer?**  
 Sandra Martínez-Pizarro
- 610 The importance of the Internal medicine, a brief opinion of a non-internist physician**  
 David Alejandro Cabrera-Gaytán

**CLINICAL CASES**

- 613 Postrema area syndrome**  
 Alexander Pabón-Moreno, Gustavo Adolfo Gaitán-Quintero, Elkin José Beltrán-Carrascal, Eduardo Usta-Agamez, Edwar Ferney Ortiz-Henao
- 619 Lacunar dysarthria-clumsy hand syndrome**  
 Alejandro Gutiérrez-Castillo, Amado Jiménez-Ruiz, Javier Gutiérrez-Castillo, José Luis Ruiz-Sandoval
- 623 Deep venous thrombosis following treatment with intravenous immunoglobulin**  
 José Roberto Rodríguez-Quintero, Carlos A Andrade-Castellanos
- 627 Amiodarone-induced hypothyroidism in a patient with arrhythmogenic cardiomyopathy**  
 Carlos Alberto Salcido-Carmona, Juan Manuel López-Quijano, Gildardo Vidal-Morales, Alfonso Reyes-Mitre, Miguel Ángel Reyes-Guzmán, Miguel Ángel Galicia-Martínez
- 633 Refractory malleolar ulcers associated with systemic sclerosis sine scleroderma**  
 Gonzalo Alemán Fernández-del Campo, Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez, Karina Pérez-Téllez, Pablo Alagón Fernández-del Campo
- 636 Hypereosinophilia and increased IgE: atypical manifestations of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma**  
 Verónica González-Sánchez, Alexis Ku-Macedo, Uriel Gaytán-Robles
- 642 Bilateral pulmonary thromboembolism as the initial presentation of SARS-CoV-2 infection**  
 Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Jorge Calbo-Maiques, Eusebi Chiner-Vives

**LETTER TO THE EDITOR**

- 648 Polyuria-polydipsia syndrome: From clinic to diagnosis (water deprivation test assay)**  
 Xiomy Vanessa Vilcapuma-Salvatierra, Anlly Carolina Suárez-Ruiz, Luis Antonio Llanco-Albornoz

**THE INTERNIST'S CORNER**

- 650 El Ocaso de la Clínica**  
 Manuel Ramiro H
- 651 La niña del hematoma**  
 Manuel Ramiro H



# DOLOR NEUROPÁTICO<sup>1</sup>

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

- Fibromialgia<sup>1</sup>
- Neuropatía<sup>1</sup>
- Neuralgia<sup>1</sup>
- Epilepsia<sup>1</sup>
- TAG<sup>1</sup>



 **Garbican**<sup>®</sup>  
Pregabalina

**Doble impacto al dolor:  
central y periférico**

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

- **75 mg y 150 mg<sup>1</sup>**



**150 mg**



**75 mg**



 **LIOMONT**

Aviso de Publicidad No. 203300202C3633  
GARBICAN<sup>®</sup> Reg. Núm. 068M2015 SSA IV.

Referencias: 1. Información Para Prescribir (IPP). Garbican<sup>®</sup>

Material para el profesional de la salud. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@liomont.com.mx](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx) o en la página de internet: [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx).



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.6433>

## Educación médica: pasado, presente y futuro

### Medical education: past, present and future.

Alberto Lifshitz

El título de este escrito pudiera anticipar a los lectores una larga descripción de lo que ha sido la centenaria historia de la enseñanza de la medicina, pero para enterarse de eso hay ya muchos documentos mucho mejores que lo que podría llegar a ser éste. Los distintos momentos que anuncia el título se representarán tan solo con tres enunciados: para el pasado, lo que ya no es vigente; para el presente, lo que se hace hoy mismo, y para el futuro, lo que se vislumbra.

#### EL PASADO

Lo que ya no es vigente, o más aún, es totalmente obsoleto, se ilustra con la forma en que se enseñaba la anatomía todavía a mediados del siglo XX, cuando varios de nosotros estudiamos. Había que memorizar las páginas encomendadas del libro y la función del profesor era constatar, al día siguiente, que se había cumplido con la tarea de incorporarlas a la memoria. “...Yo no conozco ningún procedimiento para aprender anatomía, más que estudiarla y memorizarla. De un día al siguiente les señalaré las páginas que deberán aprenderse...”<sup>1</sup> La evaluación era una exploración de la capacidad retentiva en la memoria de los alumnos.

La vieja fórmula de que “la letra con sangre entra”, si bien ha sido abandonada en su versión literal, mantiene estrategias equivalentes sustentadas en el conductismo (*castigo-premio*). Algo parecido se puede decir de la ‘transmisión’ unilateral de conocimientos, a

Recibido: julio 2021

Aceptado: julio 2021

#### Correspondencia

Alberto Lifshitz  
alifshitzg@yahoo.com

#### Este artículo debe citarse como:

Lifshitz A. Educación médica: pasado, presente y futuro. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 463-467.

<sup>1</sup> Guarner V. *El profesor de anatomía*. México: Miguel Porrúa; 2000.



partir del que lo posee hacia el cúmulo de ignorantes que abrevan pasivamente de su sabiduría. Hoy sabemos que el conocimiento no se otorga, no se transmite, no se transfiere, no se absorbe, no se asimila y no equivale a la información; el conocimiento se construye y, si acaso se transmitiera, lo haría en ambos sentidos, pues los profesores también aprenden de los alumnos. Igualmente ha quedado atrás el maltrato y la falta de respeto a los estudiantes, muchas veces procedentes de las frustraciones o las malas experiencias extraescolares de los profesores. Históricamente, los fracasos escolares se atribuyen exclusivamente a los alumnos, quienes son los que sufren represalias o sanciones, o simplemente malas calificaciones, cuando la responsabilidad es, al menos, compartida si no es que predominante por parte del docente.

Bajo lo que se ha denominado sarcásticamente “el modelo prusiano”, los estudiantes tradicionales han sido obedientes, pasivos, acríticos, ordenados, disciplinados, reverentes, memoriosos y respetuosos. Estos atributos describen a quienes reciben las mejores calificaciones, las medallas y la inclusión en los cuadros de honor; además, no deben ser imprudentes, cuestionar a los maestros ni al conocimiento establecido, preferentemente no hacer preguntas (acaso contestarlas cuando se les requiere), no desconfían de cuanto se les dice ni lo corroboran en otras fuentes. La relación maestro-alumno ha sido tradicionalmente asimétrica, con el poder exclusivamente del lado del docente, partiendo de que él es el que sabe y el otro el que ignora, uno el que enseña y el otro el que aprende, uno el que ordena y el otro el que obedece (y solo uno es el que paga por las fallas, aunque sean las del otro).

Por otro lado, cada vez está más claro que el papel del maestro como proveedor o transmisor de información ya ha sido ampliamente superado.

Los estudiantes tienen ahora fuentes más confiables, accesibles y expeditas. Y ciertas prácticas educativas van mostrando cada vez más su obsolescencia: la exhaustividad a la que se ha subordinado el aprendizaje (“*hay que terminar el programa, aunque los alumnos no aprendan*”), la sistematicidad rígida (sacrificando la flexibilidad que exige el momento o las características del grupo), el hacer correr riesgos a los pacientes en razón de necesidades de los educandos, la exhibición impúdica de los enfermos y los engaños con fines educativos, por más nobles que éstos sean.

## EL PRESENTE Y LO VIGENTE<sup>2</sup>

Hoy vivimos la llamada “era tecnológica”, dominada por la tecnología y con respuestas de esta naturaleza ante muchos de los planteamientos educativos. Pero al mismo tiempo, la era tecnológica es la era de la informática, la de la participación social, la del conocimiento, de la información, de la bioética, de los estilos de vida, la era ecológica, de la postverdad y la era multiómica, y cada una de estas denominaciones revela una tendencia contemporánea.

La máquina se ha interpuesto entre el médico y el paciente, de manera que muchas veces ya no es una relación de dos (médico-paciente), sino de tres (médico-máquina-paciente) con dos vertientes: la relación médico-máquina en que el médico, enamorado de la máquina, deja de lado al paciente, y la relación máquina-paciente en la que este último, seducido por la máquina, exige que se utilice en él.

La tecnología se ha impuesto a partir de cuatro imperativos:

---

<sup>2</sup> Lifshitz A. La nueva clínica. México: Editorial Intersistemas, Academia Nacional de Medicina; 2014.



- a. El de disponibilidad que enuncia que el solo hecho de que exista la máquina ya es una razón para utilizarla.
- b. El imperativo económico, que reconoce que todo lo que existe lo es porque representa un negocio; si no lo fuera, desaparecería y la tecnología es un jugoso negocio para alguien.
- c. El imperativo de eficacia que reconoce a la tecnología moderna como más eficaz que las maniobras clínicas tradicionales.
- d. El de objetividad, en lo que también la tecnología supera a la clínica ancestral.

Uno de los problemas ha sido el de utilizar la tecnología como suplementaria (*en lugar de*) de la clínica, y no como complementaria (*además de*). La participación de patrocinadores de la educación médica continua en el diseño y los contenidos de los programas educativos con fines de promoción de sus productos y servicios ha desvirtuado las prioridades.

Los postulados de la UNESCO (*aprender a conocer, a aprender, a convivir, a hacer y a ser*) con frecuencia son sobrepasados por objetivos menos altruistas como aprender solo a contestar exámenes, a aprobar para el cambio de ciclo (*pasar de año*), a copiar, a despachar pacientes, a deshacerse de ellos, a justificarse, eludir, simular, etc.

Algo que hay que destacar de la época actual es que los especialistas formados en México son bastante competitivos (no así tal vez los médicos generales, ni los especialistas en el terreno de la investigación), a pesar de las limitaciones pedagógicas que suelen tener los cursos de especialización en nuestro país. Estas limitaciones incluyen horarios excesivos, responsabilidades discordantes con el grado de avance académico, reglas de disciplina mal planeadas o interpre-

tadas, decisiones educativas sesgadas por la subjetividad de los profesores o directivos, participación limitada de las instituciones educativas, algunas de las cuales simplemente abandonan a los estudiantes en manos de la institución de salud; supervisión y asesoría insuficientes; jerarquías excesivas, dado que muchos departamentos y hospitales mantienen una organización castrense; los temas de violencia y acoso no son excepcionales; en muchas sedes hay una desintegración con el conocimiento básico; la teoría y la práctica tienden a verse desvinculadas; muchos hospitales no tienen una infraestructura académica apropiada ni una responsabilidad educativa suficiente, y la tradición docente se basa más en el maltrato que en el respeto. A pesar de eso, los egresados suelen ser competentes, probablemente por el tipo de prácticas educativas que se desarrollan, muchas veces aun sin planeación. En los cursos de especialización se suele seguir el principio de “aprender haciendo” que es una estrategia probadamente eficaz para el aprendizaje práctico; desde el inicio del curso, el estudiante ya realiza actividades que forman parte de las competencias que se espera domine al terminar el ciclo. La motivación para aprender deriva de la responsabilidad que se le asigna para la atención de pacientes; no es solo aprender por razones académicas o para sustentar un examen, sino que de su aprendizaje depende, al menos en parte, la evolución de los pacientes que le encargaron. Al incorporarse el aprendizaje a la actividad asistencial, casi sin solución de continuidad, es supervisado y retroinformado, al tiempo que lo es la atención médica. La vinculación entre teoría y práctica se logra mejor cuando se parte de la práctica, de los casos del día, para de allí profundizar en la teoría, que cuando se hace al revés, es decir cuando se parte de una teoría descontextualizada y luego se busca apoyarla en la práctica. El medio en el que se forman los especialistas está plagado de modelos y ejemplos, lo cual es muy valioso en la formación; aun si el estudiante

descubre malos ejemplos, personas a las que no quisiera parecerse y los identifica claramente, tiene un indudable apoyo para el aprendizaje de actitudes. Los hospitales sede en general se seleccionan porque tienen un ambiente académico, en el que es válido cuestionar y discutir, en donde se acechan los avances de la ciencia y se cuenta con la posibilidad de disentir y debatir. En la etapa formativa de las especialidades el alumno se expone a infinidad de experiencias y muchas de ellas resultan significativas para él porque le generan reflexiones e impactos. Por último, la necesidad curricular de cumplir con algunos propósitos de investigación, por ejemplo, para la tesis, si bien no es suficiente para formar a los pacientes como investigadores, sí siembra la semilla o, al menos, los hace mejores especialistas al afinar la observación, la profundización teórica, el cuestionamiento serio, la búsqueda de argumentos para las decisiones.

Hoy en día también, para complementar el aprendizaje sin poner en riesgo a los pacientes, ha habido un auge de los pacientes artificiales y de estrategias de simulación que, si bien equivalen a nadar fuera de la alberca, permiten sistematizar procedimientos antes de ponerlos a prueba en pacientes reales, y sin arriesgar innecesariamente a los enfermos.

### El futuro y lo que viene<sup>3</sup>

En cuanto al futuro, su estimación ha dejado de ser un ejercicio esotérico o mágico y puede predicirse más o menos científicamente, con base en la extrapolación de tendencias (¿Hacia dónde va la educación médica?) y la consideración de necesidades sociales (¿Hacia dónde debería ir la educación médica?). Las tendencias de la práctica médica tienen que ver con los contenidos de la educación médica, en tanto que las

de las ciencias de la educación se relacionan con métodos y técnicas para aprender mejor. La educación es, siempre, un ejercicio de futuro, puesto que los egresados no se desempeñarán en el presente o, al menos no solo en él, sino en los próximos años.

La pandemia de COVID-19, con sus efectos disruptivos y portadores de futuro, aceleró el ensayo de ciertas prácticas educativas y de atención médica que parecían destinadas a un porvenir más lejano y demostraron que para muchas de ellas no estamos aún preparados ambos, los docentes y los discentes.

Las tendencias de la práctica médica se pueden resumir en cinco puntos:

- Los avances científicos y tecnológicos no imaginados, pero los que habrá que acechar de cerca.
- Las modificaciones conceptuales que van ocurriendo.
- Las nuevas realidades sociales que van surgiendo.
- Los cambios epidemiológicos.
- Y las estrategias más eficientes para la atención de la salud.

En un mundo de máquinas, robots, algoritmos e inteligencia artificial, a los médicos del futuro corresponderán nuevos papeles que los maestros de hoy están comprometidos a preparar; por ejemplo, vigilar a las máquinas, dar valor a los resultados que éstas expresen, ofrecer las explicaciones que las máquinas no puedan dar a los pacientes y las familias, acompañar y dar seguimiento a los casos, acciones de gestión clínica, como tramitar interconsultas o indicar estudios, adaptar las terapéuticas a cada paciente según las sutilezas que cada uno amerite, contestar las dudas que no estén precargadas en la máquina

<sup>3</sup> Lifshitz A. *On the Clinical Doctors in The Future*. SM J Clin Diagn Res 2018; 1 (1): 1001.





y, sobre todo, seguir manifestando empatía, solidaridad, comprensión y compasión.

En cuanto a la nueva pedagogía, conviene diferenciar las novedades de las innovaciones y, en relación con estas últimas, aquellas que son esenciales de las que solo son instrumentales, sin que ello signifique subestimarlas.

Lo esencial en educación seguirá siendo que los alumnos aprendan, sobre todo que aprendan a ser médicos (o especialistas) y no solo las ciencias básicas de la medicina; que una vez como profesionales, se mantengan permanentemente actualizados y aptos para desempeñarse. En última instancia, de lo que se trata es que la sociedad esté bien atendida y que se propicie el progreso de la profesión. La atención médica remota mediante telesalud y teleconsulta se ensayó durante el confinamiento epidemiológico y mostró sus ventajas e inconvenientes, pero probablemente será una práctica progresivamente más común.

En cuanto a lo instrumental hay muchas estrategias emergentes, casi todas vinculadas con las técnicas de información y comunicación: audioconferencias, videoconferencias, webinarios, nube educativa, biblioteca digital, realidad virtual, realidad aumentada, pacientes artificiales, aprendizaje electrónico con múltiples variedades, conversación escrita (*chat*), bitácora digital, foros de discusión, gamificación, etc. Se hizo evidente que muchos de los profesores actuales no son competentes para toda esta innovación, por más eficaces que hayan sido en su práctica docente, y que muchos estudiantes de ahora carecen de la madurez que exige hacerse responsables de su propio aprendizaje, como lo exigen estas nuevas prácticas.

Concluyo con un aforismo del escritor Alvin Tofler: “Los analfabetos del siglo XXI no serán aquellos que no sepan leer y escribir, sino los que no sepan aprender, desaprender y reaprender”.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

# Ketorolaco **SUPRADOL**®

Suprime el dolor...

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



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



Cambie la expresión *de su paciente.*



Aviso de publicidad No. 213300202C5382

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

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

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

Literatura exclusiva para médicos



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868>

## Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina

### Risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving pegylated interferon-ribavirin treatment.

Marco Tobar-Marcillo,<sup>1</sup> José López-Fuentes<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

**OBJETIVOS:** Evaluar pacientes en tratamiento con interferón pegilado (INF-pg)-ribavirina (RBV) que tuvieron carcinoma hepatocelular y compararlos con pacientes que recibían el mismo tratamiento que no lo padecieron.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles, efectuado en pacientes con infección crónica por VHC en seguimiento en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, desde 2010, en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina; se analizaron los factores asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 35 casos y 47 controles, los factores de riesgo asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular fueron la edad, el sexo masculino, la existencia de cirrosis hepática y no mostrar respuesta viral sostenida; el genotipo no se asoció con la aparición de carcinoma hepatocelular.

**CONCLUSIONES:** Los factores de riesgo encontrados en este estudio no difieren de los reportados en la bibliografía; sin embargo, esta investigación aporta información importante en cuanto al tratamiento y seguimiento de pacientes mexicanos con infección crónica por VHC.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma hepatocelular; hepatitis C; interferón pegilado; ribavirina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

**OBJECTIVES:** To assess patients receiving treatment with pegylated interferon/ribavirin who had hepatocellular carcinoma and to compare them with patients receiving the same treatment who had not hepatocellular carcinoma.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, analytical, case-control study was conducted in patients with chronic HCV infection in follow-up in the gastroenterology service at the Regional Hospital Adolfo López Mateos, Mexico City, from 2010, under treatment with pegylated interferon/ribavirin; factors associated with the onset of hepatocellular carcinoma were analyzed.

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

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología.  
Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** 18 de enero 2020

**Aceptado:** 8 de septiembre 2020

#### Correspondencia

Marco Tobar Marcillo  
marcotobar1@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Tobar-Marcillo M, López-Fuentes J. Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 469-474.



**RESULTS:** Thirty-five cases and forty-seven controls were included, the risk factors associated with the development of hepatocellular carcinoma were age, male sex, liver cirrhosis and no sustained viral response. Genotype was not associated with its development.

**CONCLUSIONS:** The risk factors found in the present study do not differ from those reported in the literature; however, it provides important information regarding the treatment and follow-up of Mexican patients with chronic HCV infection.

**KEYWORDS:** Hepatocellular carcinoma; Hepatitis C; Pegylated interferon; Ribavirin.

## ANTECEDENTES

Se estima que la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) afecta a más de 150 millones de personas en todo el mundo;<sup>1</sup> este virus es el principal agente responsable de la aparición de carcinoma hepatocelular a través de vías indirectas de inflamación crónica, muerte y proliferación celular; además de la formación de radicales libres implicados directamente en la hepatocarcinogénesis.<sup>2</sup> El carcinoma hepatocelular es el quinto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo.<sup>3</sup> La administración de interferón pegilado-ribavirina (IFN-pg/RBV) ha sido el tratamiento estándar para todos los pacientes con infección por VHC; los estudios han mostrado que éste podría prevenir la aparición de carcinoma hepatocelular y mejorar la supervivencia, especialmente en pacientes con respuesta viral sostenida que se estima en torno del 50%.<sup>4,5</sup> En la actualidad los agentes antivirales de acción directa dirigidos contra la proteasa viral, polimerasa viral y proteínas no estructurales han surgido como una terapia promisoriosa con altas tasas de respuesta viral sostenida que alcanzan el 90%.<sup>6,7</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar pacientes en tratamiento con INF-pg/RBV que tuvieron carcinoma hepatocelular y compararlos con

pacientes que recibían el mismo tratamiento que no lo padecieron.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles, de los pacientes en seguimiento en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos desde 2010. Se definió como caso a los pacientes con infección crónica por VHC que recibieron tratamiento con IFN-pg/RBV y que padecieron carcinoma hepatocelular y como controles a los pacientes con estas mismas características que no lo padecieron.

De la población estudiada se tomaron datos sociodemográficos y propios de la enfermedad de base que por protocolo institucional se solicitan en todos los pacientes con infección crónica por VHC, el genotipo viral se estableció por medio de reacción en cadena de polimerasa, el tipo de respuesta virológica a la terapia se estableció de acuerdo con guías internacionales.<sup>8</sup> **Cuadro 1**

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se estableció en pacientes que en el seguimiento tenían en estudio de ultrasonido lesiones sospechosas mayores de 1 cm; posteriormente se realizó tomografía computada contrastada, en

**Cuadro 1.** Tipos de respuesta a la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C

Tipo de respuesta	Definición
Respuesta virológica rápida	ARN del VHC indetectable a las 4 semanas de tratamiento
Respuesta virológica temprana	ARN del VHC indetectable o caída de 2 logaritmos decimales a las 12 semanas de tratamiento
Respuesta virológica nula	ARN del VHC detectable a las 24 semanas de tratamiento
Respuesta virológica parcial	ARN del VHC con descenso de 2 logaritmos en la carga viral pero sin ser indetectable a las 24 semanas de tratamiento
Respuesta virológica sostenida	ARN del VHC indetectable a las 24 semanas después de haber concluido el tratamiento

caso de mostrar características típicas como intenso realce en la fase arterial de tipo nodular, ausencia de lavado periférico en la fase venosa, crecimiento mayor al 50% en seis meses o menos y realce capsular, definidas en la clasificación LI-RADS 5 (*Liver Imaging Reporting And Data System*)<sup>9</sup> se estableció el diagnóstico sin necesidad de biopsia, que se reservó para pacientes con lesiones que no cumplían con tales criterios.

El análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS versión 24; sobre las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión, en las variables cualitativas tablas de frecuencia. Se determinó la importancia que tenían las siguientes variables en la aparición de carcinoma hepatocelular: genotipo, tipo de respuesta virológica y edad, entre otras. Sobre variables cuantitativas se aplicó la prueba t de Student y sobre variables cualitativas la prueba  $\chi^2$  y, en caso de obtener menos de 5 datos en alguna de las variables, se aplicó prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis estadístico 35 pacientes en el grupo de casos y 47 en el grupo de controles, el periodo medio de seguimiento hasta el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en los casos fue de 75.5 meses. Las características de la población se muestran en el **Cuadro 2**. La dosis acumulada de interferón fue variable en

cada paciente, 22 de los 82 pacientes incluidos en total no completaron el tratamiento por indicación médica, efectos adversos principalmente hematológicos o por determinación del paciente.

En el seguimiento de los pacientes se realizó estudio de ultrasonido que en todos los pacientes en el grupo de casos mostró lesiones sugerentes, mientras que en el grupo de controles 1 de 47 mostró una lesión sugerente que actualmente se encuentra en protocolo de estudio. Por medio de ultrasonido también se determinó la existencia de cirrosis hepática en correlación con características clínicas, que en los casos estuvo presente en 34 de 35 pacientes y en los controles en 7 de 47 pacientes; los casos se evaluaron con la escala Child-Pugh, 13 de 35 pacientes se categorizaron dentro de la escala como B y 21 de 35 pacientes como C.

Para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular se requirió realización de biopsia hepática en 10 pacientes que no cumplían las características mencionadas en la clasificación LI-RADS 5 y entre éstos se describieron el subtipo macroscópico, el nodular, el difuso y masivo, fueron los más frecuentes con tres casos cada uno; en cuanto al subtipo citológico el clásico se observó en 8 casos y el pleomórfico en 2 casos.

En el análisis de factores de riesgo se determinó si el genotipo que mostraba el paciente influía en la aparición de carcinoma hepatocelular,

**Cuadro 2.** Características de la población

	Casos n = 35	Controles n = 47	p
Edad (años)	67.4 ± 6.83	54.9 ± 10.34	< 0.001*
<b>Sexo</b>			
Femenino	14	29	0.052•
Masculino	21	18	
<b>Genotipo</b>			
1a	13	21	0.493•
1b	15	15	0.309•
2a	3	4	0.992†
2a/2c	0	2	
2b	4	3	0.66†
3	0	2	
Alfafetoproteína (ng/mL)	273.9	15.8	< 0.001*
<b>Cirrosis hepática</b>			
Sí	34 (97.1)	7	< 0.001•
No	1 (2.9)	40	
<b>Tipo de respuesta</b>			
Respuesta viral sostenida	2	11	0.035†
Respuesta nula	4	8	0.479†
Recaída	16	19	0.632•
No completó el tratamiento	13	9	0.069•

\* Calculado mediante prueba t de Student.

• Calculado mediante  $\chi^2$ .

† Calculado mediante prueba exacta de Fisher.

mostrando un valor de p no significativo para cualquiera de los genotipos identificados, lo que permite decir que éste no influyó en la aparición de carcinoma hepatocelular en la población examinada.

También se determinó si la respuesta viral sostenida al final del tratamiento influía en la aparición de carcinoma hepatocelular; obtuvo un valor de p: 0.031, IC95% (OR 0.244 [0.058-1.032], mostrándose como un factor protector contra la aparición de carcinoma hepatocelular. La edad tuvo distribución normal en ambos grupos, se realizó prueba t de Student para dife-

rencia de medias con  $p < 0.001$ , lo que permite decir que la edad mayor es factor de riesgo de carcinoma hepatocelular, lo mismo que el sexo masculino.

## DISCUSIÓN

Existe muy poca información en estudios nacionales que determinen los factores de riesgo en pacientes con infección crónica por VHC en tratamiento con IFN-pg/RBV y su relación con la aparición de carcinoma hepatocelular; este estudio revela información importante que no difiere de estudios previos realizados en





otros países. La edad y el sexo masculino son variables bien establecidas que se relacionan con la aparición de carcinoma hepatocelular.<sup>8</sup> En cuanto al genotipo viral, varios estudios han intentado demostrar su asociación con la aparición de hepatocarcinoma, lo que demuestra que el genotipo 1b se asocia con mayor fuerza con un cociente de riesgo (hazard ratio [HR] de 3.02, IC95%: 1.40-6.53).<sup>10</sup> En 2014 un estudio realizado en Taiwán demostró que la asociación de genotipo 1b con carcinoma hepatocelular se expresa más cuando las cargas virales son mayores de  $10^3$  UI/mL, con un HR de 5.42, IC95% (2.74-10.70) y cuando la carga viral excede  $10^6$  el HR aumenta a 35.27, IC95% (16.81-73.98).<sup>11</sup> En este estudio se encontró que los genotipos 1a y 1b son los más frecuentes sin que exista asociación estadística con la aparición de carcinoma hepatocelular. La cirrosis hepática es un factor de riesgo muy bien establecido de carcinoma hepatocelular, puesto que favorece la displasia y la hepatocarcinogénesis,<sup>12</sup> marcadamente relacionada en este estudio. Otros factores evaluados fueron las concentraciones séricas de AFP que, al igual que la cirrosis, están estrechamente relacionadas con la aparición de esta enfermedad.<sup>13</sup>

La respuesta viral sostenida ha demostrado reducir los riesgos asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular,<sup>14</sup> incluso se sugiere que el tratamiento con interferón es un factor protector independientemente de la respuesta, a pesar de que en periodos largos de seguimiento este efecto pierde validez.<sup>15</sup> En este estudio la respuesta viral sostenida también fue un factor protector contra la aparición de carcinoma hepatocelular, un punto que llamó la atención fue el alto número de pacientes que no completaron el tratamiento en el grupo de casos (13 de 35), frente a los controles (9 de 47), que si bien esta diferencia no alcanza significación estadística ( $p = 0.069$ ), esto probablemente se asocie con un error estadístico tipo B por el pequeño número de pacientes.

Este estudio no evalúa la asociación de factores de riesgo metabólicos muy prevalentes en población mexicana, como hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia y enfermedad coronaria estrechamente relacionados con el carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por VHC.<sup>16</sup>

Las limitaciones de este estudio radican en que es retrospectivo, con un número limitado de pacientes y con un número alto de pacientes (22 de 82) que no completaron el esquema de tratamiento, además, es de mencionar que para el diagnóstico de cirrosis hepática se usaron criterios ultrasonográficos combinados con criterios clínicos, sin realizar biopsia hepática en todos los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, et al. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61 (1 Suppl): S79-90. doi. 10.1016/j.jhep.2014.07.010.
2. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: S108-11.
3. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28 (5): 753-770. doi. 10.1016/j.bpg.2014.08.007.
4. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM, Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385 (9973): 1124-35. doi. 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
5. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (2): 192-199. doi. 10.1016/j.cgh.2009.10.026.
6. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C—the arc of a medical triumph. *N Engl J Med* 2014; 370 (17): 1576-8. doi. 10.1056/NEJMp1400986.
7. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: A systematic review. *JAMA* 2014; 312: 631-640. doi. 10.1001/jama.2014.7085.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
9. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 2018; 289 (3): 816-830. doi. 10.1148/radiol.2018181494.

10. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-1356. doi. 10.1002/hep.21826.
11. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9270-9280. doi. 10.3748/wjg.v20.i28.9270.
12. Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, Osmack P, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (5): 850-853. doi. 10.1023/b:das.0000030098.75759.32.
13. Taura N, Fukuda S, Ichikawa T, Miyaaki H, et al. Relationship of  $\alpha$ -fetoprotein levels and development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 2012; 4 (6): 972-976. doi. 10.3892/etm.2012.709.
14. Chang KC, Hung CH, Lu SN, Wang JH, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2766-2772. doi. 10.1093/jac/dks269.
15. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-181. doi. 10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003.
16. Wong A, Le A, Lee MH, Lin YJ, et al. Higher risk of hepatocellular carcinoma in Hispanic patients with hepatitis C cirrhosis and metabolic risk factors. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 7164. doi. 10.1038/s41598-018-25533-2.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

# Gantena<sup>®</sup>

(Rosuvastatina)



## Controla eficazmente

los niveles de colesterol en sangre

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



El tratamiento actual de la hipercolesterolemia debe ser: **eficaz, bien tolerado** y sobre todo, **seguro** en tratamientos a largo plazo.



Consulte la IPP



Cetus<sup>®</sup>

Senosiain<sup>®</sup>





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3959>

# Análisis en 14 horas del comportamiento cardiaco con base en una ley exponencial

## 14-hour analysis of the cardiac behavior based on an exponential law.

Javier Rodríguez-Velásquez,<sup>1</sup> Catalina Correa,<sup>2</sup> Signed Prieto,<sup>2</sup> Elveny Laguado,<sup>3</sup> Frank Pernet,<sup>4</sup> Magda Villamizar,<sup>5</sup> Edinson Olivella,<sup>6</sup> Fredy Angarita,<sup>7</sup> Giovanni De la Cruz,<sup>8</sup> Carlos Morales<sup>9</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** A partir de una ley matemática exponencial desarrollada previamente en el contexto de los sistemas no lineales y la geometría fractal, se logró diferenciar matemáticamente las dinámicas cardíacas normales de las anormales en 21 horas.

**OBJETIVO:** Confirmar la aplicabilidad clínica de esta metodología evaluando registros Holter mediante una ley matemática exponencial en un lapso de 14 horas.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo en el que se seleccionaron registros de dinámicas cardíacas normales y anormales, simulando el comportamiento de cada dinámica en 21 y 14 horas, generando los atractores caóticos correspondientes. Se calculó la dimensión fractal y los respectivos espacios de ocupación para dar lugar al diagnóstico físico-matemático. Por último, se compararon estadísticamente los resultados obtenidos mediante el método físico-matemático y el diagnóstico convencional.

**RESULTADOS:** Se seleccionaron 120 registros de dinámicas cardíacas normales y anormales; se logró diferenciar los estados de normalidad y anormalidad cardíaca mediante la ocupación espacial de los atractores en 14 horas encontrando valores entre 216 y 381 en Kp y entre 22 y 193, respectivamente. El coeficiente kappa obtenido fue de 1 y la sensibilidad y especificidad fueron del 100%.

**CONCLUSIONES:** La metodología matemática exponencial aplicada a la dinámica cardíaca en 14 horas permitió la realización de diferenciaciones matemáticas entre estados de normalidad y anormalidad de los sistemas cardíacos.

**PALABRAS CLAVE:** Fractales; geometría fractal; sensibilidad; especificidad; frecuencia cardíaca.

### Abstract

**BACKGROUND:** Based on an exponential mathematical law previously developed in the context of nonlinear systems and fractal geometry, normal cardiac dynamics were mathematically differentiated from abnormality in 21 hours.

**OBJECTIVE:** To confirm the clinical applicability of this methodology evaluating Holter registries through an exponential mathematical law in a 14 hour-lapse.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective study was done selecting Holter registries from normal and abnormal cardiac dynamics to simulate the behavior of each dynamic in 21 and 14 hours, generating the corresponding chaotic attractors. The fractal dimension and the occupancy spaces were calculated to give rise to the physical-mathematical diagnosis. Finally, a statistical comparison was performed with the physical mathematical against the conventional diagnosis.

**RESULTS:** There were selected 120 registries; it was possible to differentiate normality from abnormality through the spatial occupation of attractors in 14 hours, finding values between 216 and 381 for Kp and between 22 and 193, respectively. The kappa coefficient was 1 and the sensitivity and specificity were 100%.

<sup>1</sup> Director.

<sup>2</sup> Investigadora.

Grupo Insight. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Directora del Grupo GIFOSABI. Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

<sup>4</sup> Investigador. Grupo Insight. Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Investigadora, Grupo GIFOSABI. Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

<sup>6</sup> Clínica de Girón, Santander, Colombia.

<sup>7</sup> Investigador Grupo GITI, Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

<sup>8</sup> Investigador Grupo Insight. Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

<sup>9</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

**Recibido:** 16 de febrero 2020

**Aceptado:** 10 de agosto 2020

### Correspondencia

Javier Rodríguez Velásquez  
grupoinight2025@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Rodríguez-Velásquez J, Correa C, Prieto S, Laguado E, Pernet F, Villamizar M, Olivella E, Angarita F, De la Cruz G, Morales C. Análisis en 14 horas del comportamiento cardiaco con base en una ley exponencial. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 475-483.

**CONCLUSIONS:** The exponential mathematical methodology applied to cardiac dynamics in 14 hours allowed the accomplishment of mathematical differentiations between states of normality and abnormality in cardiac systems.

**KEYWORDS:** Fractals; Fractal geometry; Sensitivity, Specificity; Heart rate.

## ANTECEDENTES

El estudio de los sistemas que varían el tiempo se realiza mediante la teoría de sistemas dinámicos,<sup>1</sup> así, considerando las variables dinámicas es posible ver geoméricamente cómo evoluciona el sistema. En el espacio de fases, que se consolida como un espacio propicio para llevar a cabo dicho fin, es posible graficar las variables que dan cuenta de la dinámica del sistema, generando un objeto denominado atractor, que puede ser caótico si el sistema representado es impredecible.

Estos atractores impredecibles, por sus características particulares, no son cuantificados con los métodos convencionales, como las medidas euclídeas. A la luz de la geometría fractal, desarrollada por Mandelbrot,<sup>2,3,4</sup> se desarrolla el concepto de dimensión fractal,<sup>5</sup> una medida que se ajusta los atractores caóticos considerando su irregularidad. Sin embargo, existen diferentes formas de medir dicha dimensión; por ejemplo, la dimensión de Hausdorff es ideal para objetos abstractos, mientras que el método de Box-Counting se ajusta a los fractales salvajes.<sup>6</sup>

Una de las principales problemáticas a la que se enfrentan los sistemas económicos mundiales son las enfermedades cardiovasculares que, con el estilo de vida moderno, adquieren vital importancia, pues el 30% de las muertes totales registradas en el planeta son atribuibles a éstas.<sup>7</sup> El reto se hace mayor en países que

tienen sistemas de salud precarios y cuyas políticas de atención y prevención son deficientes, configurándose como una necesidad relevante la creación de métodos que permitan identificar tempranamente estas enfermedades para tomar medidas efectivas.<sup>8,9,10</sup>

Desde el siglo pasado, uno de los exámenes que se ha implementado para el monitoreo cardiaco es el Holter o registro ambulatorio continuo, mediante el cual se captan las señales eléctricas del corazón y es posible representar la dinámica cardiaca en lapsos que van de 24 a 48 horas, detectando cambios en el segmento ST y en los intervalos QT y RR. Asimismo, permite evidenciar cambios súbitos del ritmo cardiaco, facilitando la detección oportuna de arritmias, que en ocasiones no son observadas en el electrocardiograma convencional.<sup>11</sup>

El correcto diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardiacas es vital, especialmente en el caso de arritmias, que se relacionan directamente con accidentes cerebrovasculares.<sup>9</sup> Por tal razón, adquieren importancia capital los diagnósticos objetivos que evidencien diferencias cuantificables entre normalidad y enfermedad.<sup>10</sup> Las investigaciones realizadas por Goldberger<sup>12</sup> han revelado que existe un comportamiento fractal ligado a la dinámica cardiaca, pues el análisis de la variación latido a latido en series de tiempo muestra que hay patrones electrocardiográficos similares en escalas de tiempo. Esto ha sugerido que



los mecanismos que controlan la frecuencia cardiaca son intrínsecamente caóticos y que la frecuencia cardiaca fluctúa en ausencia de estímulos externos, aunque los sustratos biológicos de este fenómeno no se han aclarado.<sup>13</sup>

Esta observación del caos cardiaco<sup>12</sup> fue fundamental para establecer metodologías con capacidad diagnóstica y predictiva, que se distinguen por sus resultados objetivos y reproducibles, basándose en teorías provenientes de los ámbitos de la física y la matemática; ejemplo de ello es la aplicación de distribuciones de probabilidad para las frecuencias cardiacas en 21 horas.<sup>14</sup> También ha sido posible analizar los espacios de ocupación de los atractores que representan las dinámicas cardiacas caóticas mediante el uso de una ley exponencial<sup>15,16</sup> desarrollada en el marco de los sistemas dinámicos, mostrando que pueden establecerse diferencias cuantificables entre normalidad y enfermedad y estados evolutivos entre ambas.<sup>17</sup>

Este estudio busca realizar una aplicación de la ley exponencial de la dinámica cardiaca<sup>16</sup> en 120 registros Holter analizados en un estudio ciego con respecto al diagnóstico clínico en el contexto de una reducción del tiempo de evaluación a 14 horas, con el fin de comprobar la utilidad del método para diagnosticar la dinámica cardiaca entre normalidad y enfermedad y la evolución entre ambos espectros.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Definiciones

*Mapa de retardo:* es un espacio geométrico donde se grafican parejas ordenadas de la misma variable consecutiva en el tiempo.

*Método de Box Counting:* se utiliza para el cálculo de la dimensión fractal, que se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N(2^{-k})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(k+1)})}{N(2^{-k})} \text{ Ecuación 1}$$

Donde D es la dimensión fractal; N es el número de cuadrados ocupados por el objeto y k corresponde al grado de partición de la cuadrícula. Al considerar dos rejillas,  $K_g$  y  $K_p$ , de cuadros grandes y pequeños, respectivamente, la ecuación 1 puede simplificarse de la siguiente manera:

$$D = \text{Log}_2 \frac{K_p}{K_g} \text{ Ecuación 2}$$

*Ley matemática exponencial:* se obtiene al realizar un despeje algebraico de la ecuación 2, dando lugar a la siguiente fórmula:

$$K_p = K_g 2^D \Rightarrow K_g \frac{K_p}{2^D} \text{ Ecuación 3}$$

### Población

Se partió de registros Holter de al menos 21 horas de grabación continua, de sujetos mayores de 21 años provenientes de la Clínica del Country en 2018. La evaluación de los estudios Holter la realizó un cardiólogo experto de acuerdo con las guías colombianas de electrofisiología<sup>16</sup> que, en conjunto con la historia clínica previa de cada sujeto y su examen físico, fueron los elementos con los que se estableció el diagnóstico clínico.

Se tomaron registros de pacientes con diagnósticos heterogéneos debido a que se buscó analizar el comportamiento cardiaco de una manera general. Igualmente, otras consideraciones, como el sexo, la edad, la condición socioeconómica, los factores de riesgo cardiovasculares y otros, se omitieron de la evaluación de la población de estudio, pues esta ley no busca establecer relaciones de causa-efecto ni correlaciones estadísticas epidemiológicas.

### Procedimiento

Se enmascararon los diagnósticos emitidos por el cardiólogo experto para desarrollar un estudio ciego. El procedimiento fue iniciado tomando para cada registro el número de latidos por hora y considerando los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardíacas, tanto para 21 como para 14 horas. Con dichos valores se generaron secuencias pseudoaleatorias de frecuencias cardíacas mediante un algoritmo sin cargas de probabilidad incorporado a un programa previamente desarrollado. Estas secuencias se graficaron en el mapa de retardo, generando los respectivos atractores caóticos representativos de las distintas dinámicas. Se utilizó la superposición de las rejillas  $K_g$  (grande) y  $K_p$  (pequeña) para establecer la dimensión fractal de cada atractor mediante la ecuación 2.

A partir de los valores obtenidos de los espacios de ocupación de los atractores en las diferentes rejillas, se procedió a realizar el diagnóstico matemático a partir de la metodología desarrollada previamente haciendo uso de la ecuación 3,<sup>16</sup> según la cual los estados correspondientes a normalidad tienen valores de ocupación espacial mayores a 200 en  $K_p$ , los estados de evolución hacia la enfermedad se encuentran entre 74 y 199, y los valores que representan estados de enfermedad aguda se hallan por debajo de 73. Posteriormente, se aplicaron los parámetros diferenciadores de normalidad y anormalidad para la totalidad de los registros. Finalmente, se evaluó la concordancia entre el diagnóstico matemático en 21 y 14 horas.

Para efectos del análisis estadístico se desenmascararon los diagnósticos clínicos y se seleccionaron los casos de normalidad y enfermedad aguda, una vez confirmada la concordancia entre el diagnóstico matemático en 21 y 14 horas. Se asumió el diagnóstico clínico convencional como el patrón de referencia y se comparó con

el diagnóstico mediante la ley matemática en 14 horas. Posteriormente, a partir de una tabla de contingencia de  $2 \times 2$ , se observaron los falsos positivos, verdaderos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos, con lo que se establecieron los valores de especificidad y sensibilidad. Para evaluar la concordancia diagnóstica en 14 y 21 horas entre la metodología matemática y el patrón estándar se calculó el coeficiente kappa.

Este estudio se declara una investigación de riesgo mínimo, pues se realizaron cálculos matemáticos en registros de exámenes no invasivos, que cuentan con una prescripción médica previa, protegiendo el anonimato e integridad de los participantes, de acuerdo con la resolución 08430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia. Además, se enmarca en lo establecido por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

### RESULTADOS

Se incluyeron 120 registros Holter de al menos 21 horas de grabación continua, de sujetos mayores de 21 años provenientes de la Clínica del Country en 2018 donde 100 correspondían a registros de pacientes con diagnóstico de enfermedad y 20 a pacientes con diagnóstico de normalidad. En el **Cuadro 1** se observan algunos de los diagnósticos clínicos de los registros Holter usados en el estudio. Para las dinámicas cardíacas normales en 21 horas se encontró que las dimensiones fractales de los atractores estuvieron entre 0.836 y 1.925, mientras que para las dinámicas cardíacas patológicas estuvieron entre 0.841 y 1.964 en el periodo mencionado. En 14 horas se obtuvieron valores de dimensión fractal entre 0.822 y 1.924 para las dinámicas normales y entre 0.927 y 2.023 en el caso de las patológicas. Con lo anterior se confirma que la dimensión fractal no es parámetro suficiente para establecer diferencias diagnósticas entre las dinámicas cardíacas.





**Cuadro 1.** Información del diagnóstico clínico inicial de algunos de los registros Holter seleccionados para el estudio

Núm.	Diagnóstico clínico
1	Síndrome de Wolff-Parkinson-White
2	Soplo sistólico
3	Normal
4	Normal
5	Síndrome de Wolff-Parkinson-White, síncope
6	Normal
7	Latido auricular bloqueado coincidente con bradicardización rápida sugerente de origen vagal
8	Comunicación interauricular, síncope
9	Bradicardia en estudio
10	Normal
11	Hipertrofia del tabique asimétrico
12	Normal
13	Taquicardia auricular
14	Normal
15	Normal
16	Bloqueo AV Mobitz 1
17	Normal
18	Insuficiencia cardiaca, crisis Stokes-Adams
19	Normal
20	Taquiarritmia
21	Normal
22	Taquicardia sinusal, vértigo
23	Miocardiopatía infiltrativa
24	Arritmia, la variabilidad de la FC está levemente disminuida
25	Normal
26	Síncope. Variabilidad de la frecuencia cardiaca severamente disminuida. Bradicardia
27	Extrasístolia supraventricular ocasional sin fenómenos repetitivos

Las dinámicas normales evaluadas en 21 horas para la rejilla Kp presentaron espacios de ocupación entre 213 y 379, y las anormales entre 26 y 191. Las dinámicas normales evaluadas en 14 horas para la rejilla Kp mostraron espacios de ocupación entre 216 y 381, mientras que las

anormales exhibieron valores entre 22 y 193 (**Cuadro 2**). Las dinámicas normales evaluadas en 21 horas para la rejilla Kg presentaron espacios de ocupación entre 71 y 158, y las anormales entre 7 y 80. Las dinámicas normales evaluadas en 14 horas para la rejilla Kg mostraron espacios de ocupación entre 71 y 156, mientras que las anormales entre 6 y 79 (**Cuadro 2**). Los diagnósticos matemáticos en 21 y 14 horas coincidieron para todos los análisis realizados.

Estos resultados fueron confirmados con los resultados del análisis estadístico, en el que se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente kappa igual a 1. Hubo concordancia en la totalidad de los casos en el diagnóstico matemático en 14 y 21 horas.

En la **Figura 1** se observan los atractores de una dinámica normal, crónica o en evolución a la agudización y aguda. Se observa que el tamaño del atractor agudo es mucho menor que el tamaño del atractor normal, la evolución hacia la agudización muestra una ocupación espacial entre los dos estados mencionados.

Los espacios de ocupación de estos atractores son para el caso normal  $Kp = 367$  y  $Kg = 98$  (núm. 26 del **Cuadro 2**), para el crónico  $Kp = 168$  y  $Kg = 49$  (Núm. 27 del **Cuadro 2**), y para el caso agudo  $Kp = 66$  y  $Kg = 22$  (núm. 26 del **Cuadro 2**).

## DISCUSIÓN

Éste es el primer trabajo de aplicación de una metodología previamente desarrollada,<sup>15</sup> cimentada en una ley matemática exponencial de la dinámica cardiaca caótica, en la evaluación de 120 registros Holter, en el que se ha reducido el tiempo de evaluación a 14 horas. Esta investigación logra evidenciar la aplicabilidad clínica de la ley en registros Holter con menor tiempo de monitoreo, distinguiendo de manera clara los diferentes estados de las dinámicas cardiacas,

**Cuadro 2.** Valores de los espacios ocupados por los atractores cardíacos caóticos evaluados en 14 y 21 horas que corresponden a los registros electrocardiográficos continuos y ambulatorios del Cuadro 1

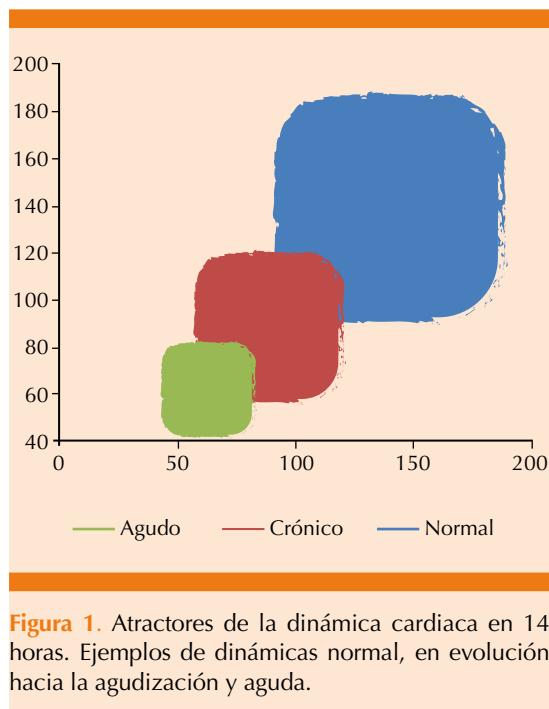
Núm.	21 horas			14 horas		
	Kp	Kg	DF	Kp	Kg	DF
1	117	35	1.741	116	37	1.649
2	162	80	1.018	159	79	1.009
3	285	75	1.926	281	74	1.925
4	324	126	1.363	319	127	1.329
5	147	45	1.708	152	43	1.822
6	263	75	1.81	266	76	1.807
7	95	53	0.842	97	51	0.927
8	191	62	1.623	187	61	1.616
9	121	31	1.965	126	31	2.023
10	326	112	1.541	321	113	1.506
11	189	68	1.475	193	68	1.505
12	213	71	1.585	216	71	1.605
13	127	48	1.404	127	46	1.465
14	266	149	0.836	267	151	0.822
15	341	92	1.89	346	93	1.895
16	189	59	1.68	185	58	1.673
17	362	158	1.196	359	156	1.202
18	26	7	1.893	22	6	1.874
19	251	97	1.372	252	98	1.363
20	101	32	1.658	103	30	1.78
21	379	115	1.721	381	116	1.716
22	161	71	1.181	158	71	1.154
23	77	23	1.743	81	22	1.88
24	119	39	1.609	118	40	1.561
25	354	97	1.867	367	98	1.904
26	69	23	1.584	66	22	1.584
27	177	50	1.823	168	49	1.777

Kp: valores de la rejilla de cuadros pequeños; Kg: valores de la rejilla de cuadros grandes; DF: dimensión fractal.

es decir, estados de normalidad, enfermedad crónica o en evolución y enfermedad aguda.

Se observó que la dinámica cardíaca no se caracteriza por su carácter impredecible y comportamiento aleatorio, pues tiene una autoorganización que puede evidenciarse

desde la física y las matemáticas y que permite conocer los fenómenos y realizar afirmaciones de carácter predictivo. La implicación clínica de esta afirmación radica en que los profesionales de la salud, en especial los especialistas en cardiología y electrofisiología pueden establecer desde una perspectiva acausal, es



**Figura 1.** Atractores de la dinámica cardiaca en 14 horas. Ejemplos de dinámicas normal, en evolución hacia la agudización y aguda.

decir, sin establecer una causa, que el comportamiento cardiaco puede ser predicho. Al considerar los valores obtenidos de coeficiente kappa, sensibilidad y especificidad –los cuales son los máximos posibles– se encuentra esta metodología como una herramienta de suma utilidad en el entorno clínico mostrando su eficacia y su capacidad para diferenciar y prevenir desenlaces no deseados.

Por tanto, puede comprobarse con seguridad si un paciente responde adecuadamente a una intervención quirúrgica o farmacológica o si, por el contrario, el paciente tiene deterioro de la dinámica cardiaca y requiere nuevas intervenciones diagnósticas o terapéuticas, información que es útil en el contexto ambulatorio y en las unidades de cuidado intensivo. La automatización de este método diagnóstico en programas de computación permitirá facilitar el diagnóstico a los médicos.

Para cada caso, por particular que éste sea, se logra por medio de la caracterización matemática de las dinámicas establecer una valoración de carácter objetivo y reproducible del estado del sistema cardiaco. La valoración convencional de los cambios de la frecuencia cardiaca, como se ha ejecutado hasta el momento, no establece diferencias notorias y definitivas para cada caso particular, más bien, proporciona un panorama de medidas poblacionales y de orden estadístico que no revelan la autoorganización intrínseca del fenómeno.<sup>17,18</sup> Sumado a ello, las variaciones intra e interobservador ligadas a la subjetividad de quien evalúa los registros electrocardiográficos corroboran aún más la necesidad de mediciones cuantitativas que den cuenta del comportamiento cardiaco.

Al tener en cuenta las limitaciones actuales y la relevancia de la prevención y diagnóstico oportuno de las enfermedades cardiovasculares, se ha propuesto que es necesario considerar nuevos puntos de vista y perspectivas conceptuales diferentes en el área de cardiología, al igual que en otras áreas, las cuales han permitido establecer diferenciaciones precisas entre estados de enfermedad y normalidad.<sup>19</sup>

Al aplicar teorías y conceptos provenientes del ámbito fisicomatemático, como los sistemas dinámicos, la ley del caos y la geometría fractal a la Medicina, específicamente a las dinámicas fisiológicas de cuerpo humano, se tiene el desarrollo de metodologías novedosas en busca de la correcta interpretación de tales dinámicas,<sup>20-25</sup> lo que origina cambios al momento de entender la relación entre enfermedad y normalidad. Lo mencionado se evidencia en la dinámica cardiaca en la que usualmente se consideraba que la regularidad era sinónimo de salud, siguiendo el principio homeostático; sin embargo, se ha demostrado que tanto la regularidad excesiva como un alto grado de aleatoriedad se asocian con enfermedad cuando se analiza la señal

fisiológica correspondiente, mientras que la normalidad se caracteriza por encontrarse en un punto intermedio entre ambos extremos.<sup>12</sup>

En este mismo sentido se han desarrollado distintos métodos de evaluación: Huikuri y su grupo<sup>24</sup> hallaron predictores de mortalidad para pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio con una fracción de eyección menor al 35%.<sup>25</sup> De manera similar, en este mismo sentido, se han adelantado investigaciones para evaluar determinadas enfermedades; por ejemplo, se han modelado arritmias a partir del uso de redes neuronales u otros métodos.<sup>26,27</sup> Sin embargo, aún no se establece la validez clínica de estos métodos. Por su parte, en este trabajo se dejan de lado las consideraciones puramente cualitativas y se busca mostrar cuantitativamente el comportamiento de las dinámicas cardíacas normales y patológicas, como se evidenció en estudios previos.<sup>15,20</sup> Esto permite a los médicos cuantificar el estado de la dinámica cardíaca.

Los análisis cuantitativos basados en parámetros estadísticos y poblacionales que se usan actualmente en el ámbito médico establecen relaciones causales. Por su parte, la metodología de este trabajo se basa en la búsqueda de generalidades, como ocurre en los resultados provenientes de la física teórica y de las matemáticas, donde estas generalidades son establecidas de manera ulterior como leyes y teorías, que posteriormente pueden ser aplicadas a cualquier caso. Es decir, la presente metodología se fundamenta en una inducción matemática, mediante la cual se puede llegar a nuevo conocimiento al tomar información particular y desarrollar a partir de ella afirmaciones de tipo general, que luego son contrastadas experimentalmente. Además, el fundamento fisicomatemático de esta investigación permite obtener diagnósticos de normalidad hasta la enfermedad aguda, pasando por los que se encuentran en estado de evolución

hacia la enfermedad, sin aludir factores de riesgo y consideraciones estadísticas.

Esta línea de pensamiento aplicada y desarrollada a cabalidad en el ámbito de la física teórica<sup>28</sup> ha sido una herramienta de trabajo prolífica para adelantar estudios de diferentes fenómenos en el ámbito clínico, al considerar éstos como no causales y buscar el orden matemático inherente a los distintos sistemas o variables fisiológicas. Se han desarrollado otras metodologías para evaluar la dinámica cardíaca, fundamentadas en la teoría de probabilidad y la entropía, lo que ha permitido diferenciar estados de normalidad, enfermedad crónica y enfermedad aguda.<sup>29</sup> Igualmente, se han aplicado en pacientes en la unidad de cuidados intensivos<sup>30</sup> y en neonatos.<sup>31</sup> Desde esta línea de investigación se logró la primera predicción de mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos.<sup>32</sup>

### Agradecimientos

Este artículo es resultado del proyecto INV 2186 financiado por la Universidad Cooperativa de Colombia, seccional Bucaramanga. Agradecemos a los Doctores Leonardo Fabio Galindo López, Director Nacional de la DINAI, y Felipe Andrés Gómez Velásquez, Jefe regional, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Al grupo Insight.

### REFERENCIAS

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading, Mass.: Addison Wesley; 1992: 1-48. <https://doi.org/10.1201/9780429503481>.
2. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992: 67-76. doi. 10.1007/978-1-4757-4740-9.
3. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000.
4. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Gran Bretaña? En: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000: 27-50.





5. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self similarity. En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992: 135-82. doi. 10.1007/978-1-4757-4740-9.
6. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. In: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Springer-Verlag. New York; 1992: 183-228. doi. 10.1007/978-1-4757-4740-9.
7. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Datos y cifras. Centro de prensa. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.
8. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. ¿Cómo reducir la carga de las enfermedades cardiovasculares? Centro de Prensa. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.
9. Prieto S, Young P, Ceresetto JM, Bullorsky EO. Terapia anticoagulante en fibrilación auricular. *Medicina* 2011; 71 (3): 274-82.
10. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (suppl 3): S729-S767. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988.
11. Liu SH, Cheng DC, Lin CM. Arrhythmia identification with two-lead electrocardiograms using artificial neural networks and support vector machines for a portable ECG monitor system. *Sensors* 2013; 13: 813-28. <https://doi.org/10.3390/s130100813>.
12. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2466-72. doi. 10.1073/pnas.012579499.
13. Zhilin Q. Chaos in the genesis and maintenance of cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 105 (3): 247-257. doi. 10.1016/j.pbiomolbio.2010.11.001.
14. Rodríguez J, Álvarez L, Tapia D, López F, et al. Evaluación de la dinámica cardiaca de pacientes con arritmia con base en la teoría de la probabilidad. *Rev Medicina* 2012; 34 (1): 5-6.
15. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci* 2011; 2 (8): 1050-59.
16. Guías colombianas de electrofisiología no invasiva. *Revista Colombiana de Cardiología* 2014; 21 (1): 1-118.
17. Lu DY, Yang AC, Cheng HM, Lu TM, et al. Heart rate variability is associated with exercise capacity in patients with cardiac Syndrome X. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0144935. doi. 10.1371/journal.pone.0144935.
18. Oglitari G, Mahinrad S, Stott DJ, Jukema JW, et al. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age. *CMAJ* 2015; 187 (15): E442-9. doi. 10.1503/cmaj.150462.
19. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Urina M, et al. Ley matemática exponencial aplicada a la evaluación de la dinámica cardiaca en 18 horas. *Rev Cuba Investig Bioméd* 2018; 36(4): 1-17.
20. Garfinkel A. A mathematics for physiology. *Am J Physiol* 1983; 245: R455-R466. doi. 10.1152/ajpregu.1983.245.4.R455.
21. Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of RR interval variability. *Biol Res Nurs* 2004; 5: 211-21. doi. 10.1177/1099800403260619.
22. Mäkikallio T. Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics-clinical applicability and prognostic significance, ch. 2. PhD thesis, Oulu University Library, Oulu. 1998.
23. Scaffeta N, Moon R, West B. Fractal response of physiological signals to stress conditions, environmental changes, and neurodegenerative diseases. *Complexity* 2007; 12 (5): 12-17. doi. 10.1002/cplx.20183.
24. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal correlation properties of R – R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-53. doi. 10.1161/01.cir.101.1.47.
25. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc* 2009; 367A, 277-296. doi. 10.1098/rsta.2008.0232.
26. Zhu B, Ding Y, Hao K. A novel automatic detection system for ECG arrhythmias using maximum margin clustering with immune evolutionary algorithm. *Comput Math Methods Med* 2013; (2013): 1-8. doi. 10.1155/2013/453402.
27. Wang JS, Chiang WC, Hsu YL, Yang YT. ECG arrhythmia classification using a probabilistic neural network with a feature reduction method. *Neurocomputing* 2013; 116: 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.neurocom.2011.10.045>.
28. Einstein A. *Sobre la teoría de la relatividad y otras aportaciones científicas*. Madrid: Sarpe; 1983: 23-32.
29. Rodríguez J, Prieto S, Mendoza F, Velásquez N. Evaluación fisicomatemática de arritmias cardiacas con tratamiento terapéutico de metoprolol a partir de las proporciones de la entropía. *Rev UDCA Act & Div Cient* 2015; 18 (2): 301-310. <https://doi.org/10.31910/rudca.v18.n2.2015.153>.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Aguirre G, et al. Proporciones de la entropía aplicadas a la unidad de cuidados intensivos: predicciones en infarto agudo de miocardio. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat* 2016; 40 (155): 192-199. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.308>.
31. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci* 2014; 5 (5): 102-108. doi. <http://dx.doi.org/10.14303/jmms.2014.070>.
32. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical mortality predictions on ICU. *J Med Med Sci* 2015; 6 (8): 102-108. doi. 10.14303/jmms.2015.115.



# Flucogrel

*Flujo continuo*

 En el **manejo y prevención** de eventos **aterotrombóticos**

## SALVAVIDAS



FLUC-01A-17  
NÓ. DE ENTRADA: 173300202C5640

Revisar IPP:



 ALTIA®

**Senosiain®**



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4047>

## Infecciones asociadas con la atención de la salud

### Infections associated to the health care.

Luis Javier Casanova-Cardiel,<sup>1</sup> Laura Lizbeth Estrada-Tapia,<sup>2</sup> Andrea Amezcua-Rentería<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Informar la epidemiología y sensibilidades bacterianas a diversos antibióticos en infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio en el que se revisaron los registros de infecciones asociadas con la atención de la salud de enero de 2013 a diciembre del 2015 en el Servicio de Infectología del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

**RESULTADOS:** Se registraron 370 infecciones: flebitis 105 (28%), 26 aislamientos (25%): 20 estafilococos, 13 (65%) resistentes a meticilina. Infección de herida quirúrgica 64 (17%), 45 aislamientos (70%): 19 (42%) grampositivos, 16 estafilococos, 63% resistentes a meticilina y 26 (58%) gramnegativos, con 69% de resistencia a cefalosporinas, 50% a quinolonas, 11% a carbapenem. Neumonía asociada con ventilador 60 (16%), 32 cultivos positivos (53%): 13 estafilococos, 8 (62%) resistentes a meticilina, 8 *S. aureus*, 4 (50%) resistentes a meticilina; y 19 gramnegativos, 9 *P. aeruginosa*, 4 (44%) resistentes a múltiples fármacos. Infección de vías urinarias 58 (15.6%), 43 aislamientos (74%), 36 gramnegativos: 10 (28%) resistentes a amikacina, 22 (61%) a ceftriaxona, 20 (55%) a cefepime, 23 (64%) a ciprofloxacina, 11 (31%) a carbapenems, 4 (11%) a piperacilina/tazobactam, 7 (19%) a ticarcilina/clavulanato.

**CONCLUSIONES:** El esquema antibiótico empírico a iniciar en nuestro hospital es carbapenem más amikacina, con vancomicina; ya que son potenciales *E. coli* o *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Las cefalosporinas y las quinolonas no deben administrarse.

**PALABRAS CLAVE:** Infecciones asociadas con la atención de la salud; antibióticos.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To report the epidemiology and bacterial sensitivities to various antibiotics in infections associated to the health care at the General Hospital of Ciudad Juarez, Chihuahua, Mexico.

**MATERIALS AND METHODS:** A study was done reviewing the records of infections associated to the health care from January 2013 to December 2015 at the Infectology Service of General Hospital of Ciudad Juarez, Chihuahua, Mexico.

**RESULTS:** There were 370 infections. Phlebitis 105 (28%), 26 isolates (25%): 20 staphylococci, 13 (65%) methicillin-resistant. Surgical wound infection 64 (17%), 45 isolates (70%): 19 (42%) Gram-positive, 16 staphylococci, 63% methicillin-resistant and 26 (58%) Gram-negative, with 69% resistance to cephalosporins, 50% to quinolones, 11% to carbapenem. Ventilator-associated pneumonia 60 (16%) 32 positive cultures (53%): 13 staphylococci, 8 (62%) methicillin-resistant, 8 *S. aureus*, 4 (50%) methicillin-resistant, and 19 Gram-negatives, 9 *P. aeruginosa*, 4 (44%) multi-drug resistant. Urinary tract infection 58 (15.6%), 43 isolates (74%), 36 Gram-negative: 10 (28%) resistant to amikacin, 22 (61%) to ceftriaxone, 20 (55%) to cefepime, 23 (64%) to ciprofloxacin, 11 (31%) to carbapenems, 4 (11%) to piperacillin/tazobactam, 7 (19%) to ticarcillin/clavulanate.

**CONCLUSIONS:** Empirical antibiotic scheme to start in our hospital is carbapenem plus amikacin, with vancomycin; since *E. coli* and/or *P. aeruginosa* and *S. aureus* are potential. Cephalosporin and quinolones should not be administered.

**KEYWORDS:** Health-care associated infections; Antibiotics.

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna e Infectología. Profesor-investigador de tiempo completo, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Chihuahua. Médico adscrito al Hospital General de Ciudad Juárez (HGCI), Chihuahua, México.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1, IMSS, Chihuahua, Chihuahua, México.

<sup>3</sup> Programa de Fortalecimiento a la Atención Médica, Secretaría de Salud.

**Recibido:** 8 de marzo 2020

**Aceptado:** 25 de septiembre 2020

#### Correspondencia

Luis Javier Casanova Cardiel  
hinfecto@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**

Casanova-Cardiel LJ, Estrada-Tapia LL, Amezcua-Rentería A. Infecciones asociadas con la atención de la salud. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 484-493.



## ANTECEDENTES

Las infecciones nosocomiales, ahora llamadas infecciones asociadas con la atención de la salud, son un grave problema de salud pública en todo el mundo.<sup>1,2,3</sup> Debido a que están directamente relacionadas con resistencia bacteriana a antibióticos, los dirigentes de naciones industrializadas, Barak Obama en Estados Unidos<sup>4</sup> y David Cameron en Gran Bretaña<sup>5</sup> implementaron iniciativas para enfrentar el problema, que se predice será devastador de no llevarse a cabo la identificación del mismo y realizar posibles soluciones. En las naciones subdesarrolladas el problema parece ser mayor,<sup>6</sup> pero el tema se soslaya por múltiples razones; el trabajo a nivel local es generador de información muy importante, que, si se multiplica en todos los ambientes, generará estadística nacional, que redundará en vías de solución y no intentos por imitar lo que hace el primer mundo, al trasplantar problemas que escapan aún a la simple descripción de los mismos. Compartir información en el ámbito local debe ser una constante en cualquier lugar del mundo, a partir de lo cual puede escalar a nivel estatal, nacional e internacional. Con este objetivo, informamos lo observado de infecciones asociadas con la atención de la salud y su microbiología en el Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, en un periodo de tres años, con la consideración de que en infecciones nosocomiales es necesario administrar tratamiento antibiótico empírico inmediato; el pronóstico depende, en gran parte, de la prontitud y certeza de este tratamiento. La decisión del o los antibióticos a administrar debe basarse en la ecología y patrones de sensibilidad locales, por lo que cada hospital debe conocer estos datos, con el fin de tomar decisiones racionales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio en el que se revisaron los registros de infecciones asociadas con la atención de la salud

de enero de 2013 a diciembre del 2015 en el Servicio de Infectología del Hospital General de Ciudad Juárez (HGCJ), Chihuahua. Todos los casos reunieron criterios para definición de caso, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 045;<sup>7</sup> se informa la positividad de cultivos en cada una de las principales infecciones y los porcentajes de resistencia. El HGCJ tiene 123 camas censables, aproximadamente 624 egresos por mes y atiende pacientes de población abierta (56% de las atenciones), del Seguro Popular (39% de las atenciones) y trabajadores estatales (4%); el 1% restante corresponde a pacientes con seguro de salud privado y derechohabientes del IMSS, de Pemex, del ISSSTE y de la Sedena. La determinación de género y especie, así como de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC por el inglés *Minimal Inhibitory Concentration*), se hizo con el método de microdilución en caldo con equipo automatizado (Vitek). A lo largo del documento se informan como aislamientos resistentes o sensibles, sin anotar los MICs.

## RESULTADOS

Del mes de enero de 2013 al mes de diciembre de 2015 se registraron 370 eventos de infecciones asociadas con la atención de la salud: 105 (28.3%) correspondieron a flebitis (F); 64 (17.2%) fueron infecciones de herida quirúrgica (IHQ); 60 (16.2%) fueron neumonías asociadas con ventilador; 58 (15.6%) fueron infecciones de vías urinarias (IVUs); 42 (11.3%) fueron diarreas (D); 23 (6.2%) fueron bacteriemias asociadas con catéter central; 15 (4%) fueron neumonías no asociadas con ventilador; cuatro fueron bacteriemias no asociadas con catéter; un caso de endocarditis bacteriana, un caso de infección de derivación ventrículo-peritoneal y un caso de meningitis.

En 26 de los 105 casos de flebitis (25% de positividad) hubo cultivo positivo: 21 bacterias



grampositivas (81%): 20 estafilococos y un caso de *E. faecalis*; de los 20 estafilococos, 13 (65%) fueron resistentes a la meticilina; ocho de ellos correspondieron a *S. aureus*, cinco de los cuales (62%) fueron resistentes a la meticilina. De los cinco aislamientos gramnegativos, dos correspondieron a *P. aeruginosa*, uno de ellos solo fue sensible a la combinación de piperacilina/tazobactam (Pip/Tazo).

En 45 de las 64 infecciones de herida quirúrgica hubo cultivo positivo, 19 de las cuales fueron grampositivos, con tres aislamientos de *E. faecalis* sensible a ampicilina y a vancomicina y 16 estafilococos, 10 de ellos resistentes a la meticilina; de los 9 aislamientos de *S. aureus*, 5 fueron resistentes a la meticilina. De los 26 gramnegativos, 18 fueron resistentes a ceftriaxona, 13 fueron resistentes a cefepime y ciprofloxacina, dos resistentes (8%) a carbapenems, tres resistentes a Pip/Tazo, seis a la combinación ticarcilina-clavulanato (Tic/Clav), 21 resistentes a la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMZ).

En 32 de las 60 neumonías asociadas con ventilador hubo cultivo positivo: 13 estafilococos, con ocho de ellos (62%) resistentes a la meticilina, entre los ocho aislamientos de *S. aureus*, cuatro fueron resistentes a la meticilina y 19 gramnegativos, nueve de los cuales fueron *P. aeruginosa*, con cuatro resistentes a todos los antibióticos probados (resistentes a múltiples fármacos), y uno sensible solo a Pip/Tazo. Tres de los aislamientos en neumonías asociadas con ventilador fueron uno de *E. coli*, uno de *S. maltophilia* y uno de *A. baumannii*.

En 43 de las 58 infecciones de vías urinarias hubo cultivo positivo, siete correspondieron a grampositivos: un aislamiento de *E. faecalis* y seis estafilococos, cinco de los cuales fueron resistentes a la meticilina. De los 36 gramnegativos, 10 fueron resistentes a amikacina, 22 (61%) a

ceftriaxona, 20 a cefepime, 23 a ciprofloxacina, 11 a carbapenems, 4 a Pip/Tazo, 7 a Tic/Clav, y 21 a TMP/SMZ.

De las 23 infecciones bacteriemias asociadas con catéter central, cinco fueron gramnegativas, dos por *P. aeruginosa*, una de ellas resistente a múltiples fármacos y un aislamiento de *E. coli*, uno de *S. marcescens* y uno de *S. maltophilia*. De los 18 grampositivos, 13 (72%) fueron resistentes a múltiples fármacos, cinco fueron *S. aureus*, con tres de ellos resistentes a meticilina.

En dos de las 15 neumonías no asociadas con ventilador (13%) hubo cultivo positivo, uno correspondió a *Staphylococcus haemolyticus* resistente a meticilina y a vancomicina, linezolid, aminoglucósidos y rifampicina, con sensibilidad a TMP/SMZ y tetraciclinas; y otro correspondió a *S. aureus* sensible a meticilina.

En ninguno de los casos de diarrea se aisló microorganismo, porque todos estuvieron asociados con la administración de antibióticos, donde el coprocultivo no tiene utilidad. En un número reducido de casos se documentó colitis pseudomembranosa mediante colonoscopia.

El informe mensual del Comité de Infecciones Asociadas con la Atención de la Salud incluye la tasa por 1000 de cada una de las infecciones: en el caso de flebitis es por cada 1000 días de catéter periférico; en el caso de las diarreas es por cada 1000 egresos; en las heridas quirúrgicas infectadas por cada 1000 cirugías limpias; en las neumonías asociadas con ventilador por cada 1000 días de cánula endotraqueal; en las infecciones de vías urinarias por cada 1000 días de sonda vesical; y, en el caso de bacteriemias asociadas con catéter central, por cada 1000 días de catéter central.

La **Figura 1** muestra la evolución de la tasa de flebitis en los años informados. La tasa más alta

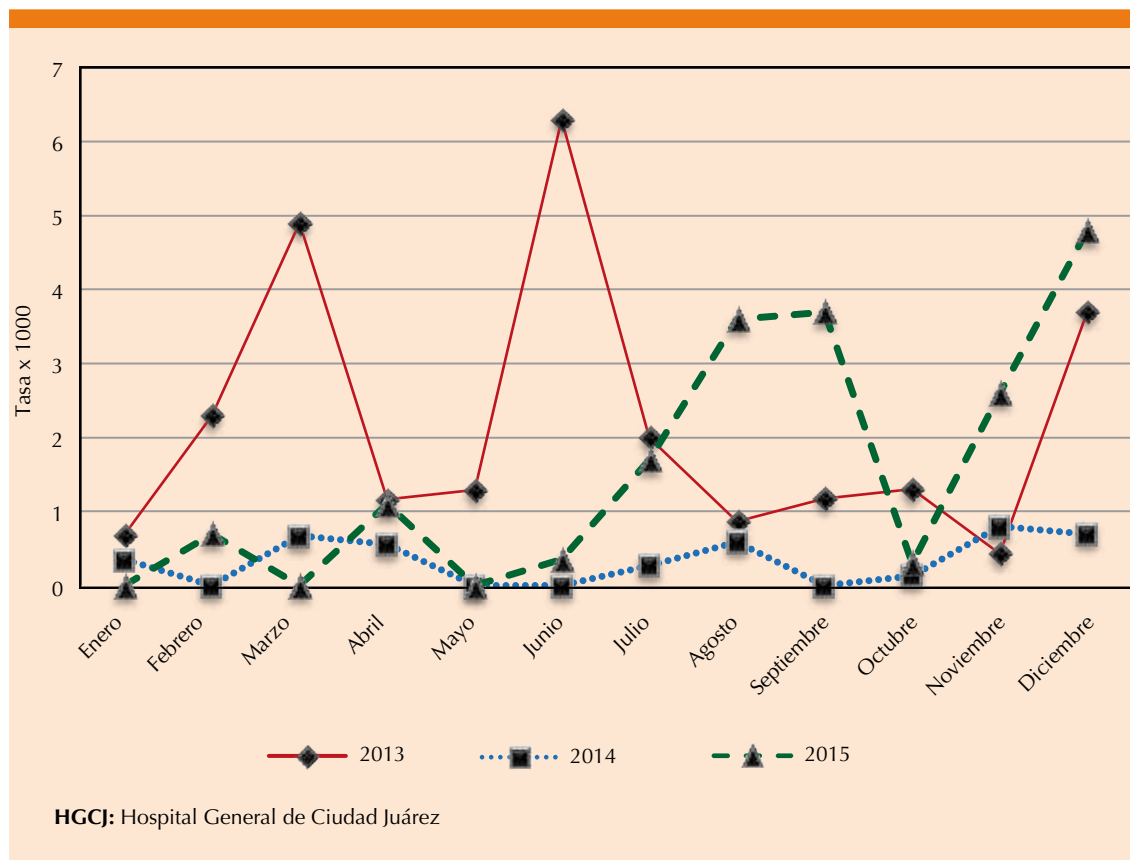


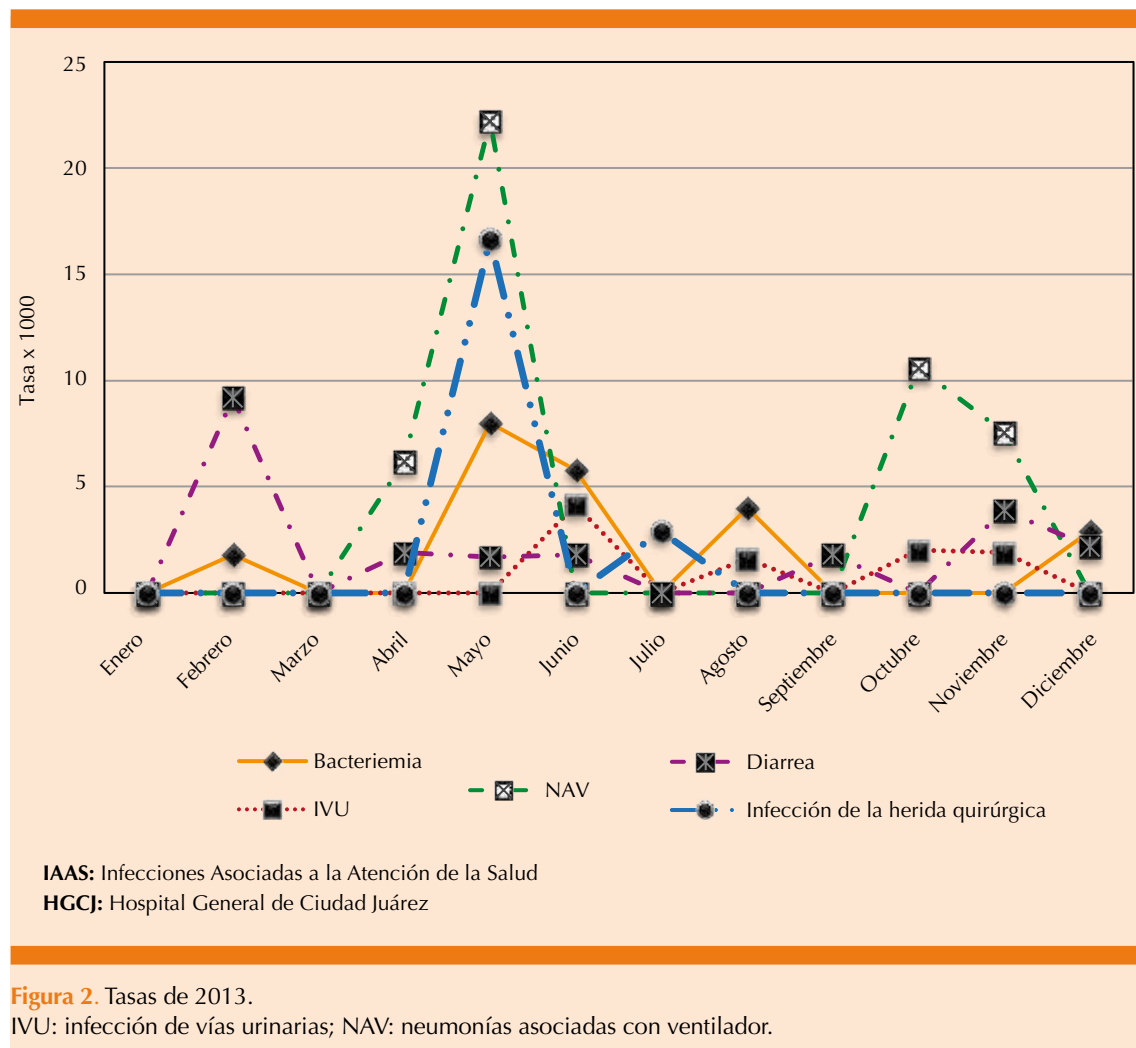
Figura 1. Evolución de la tasa de flebitis en los años informados.

(6.3) se observó en junio de 2013, seguida por la de marzo de 2013 (4.9) y la de diciembre de 2013 (3.7); durante todo el año 2014 se mantuvo en tasas menores de uno; durante el año 2015 hubo un aumento en agosto (3.6), septiembre (3.7) y diciembre (4.8).

La **Figura 2** muestra las tasas de 2013, donde son evidentes brotes de diarrea en febrero (9.2), de neumonías asociadas con ventilador (22.2), infecciones de la herida quirúrgica (16.6) y bacteriemias asociadas con catéter central (8) en mayo.

La **Figura 3** muestra las tasas de 2014, donde hubo brotes de diarrea (6.04) en abril; de bacteriemias asociadas con catéter central en abril (6.91); de neumonías asociadas con ventilador en enero (17.8), febrero (16.9), junio (15.03), octubre (15.6) y noviembre (20.9), y de infecciones de la herida quirúrgica en febrero (10), en marzo (9.23), en agosto (8.9) y en septiembre (12.5).

La **Figura 4** muestra las tasas de 2015, hubo brotes de diarrea en noviembre (12.5); de neumonías asociadas con ventilador en abril (33.8), septiembre (58.3) y noviembre (20.8); de infec-

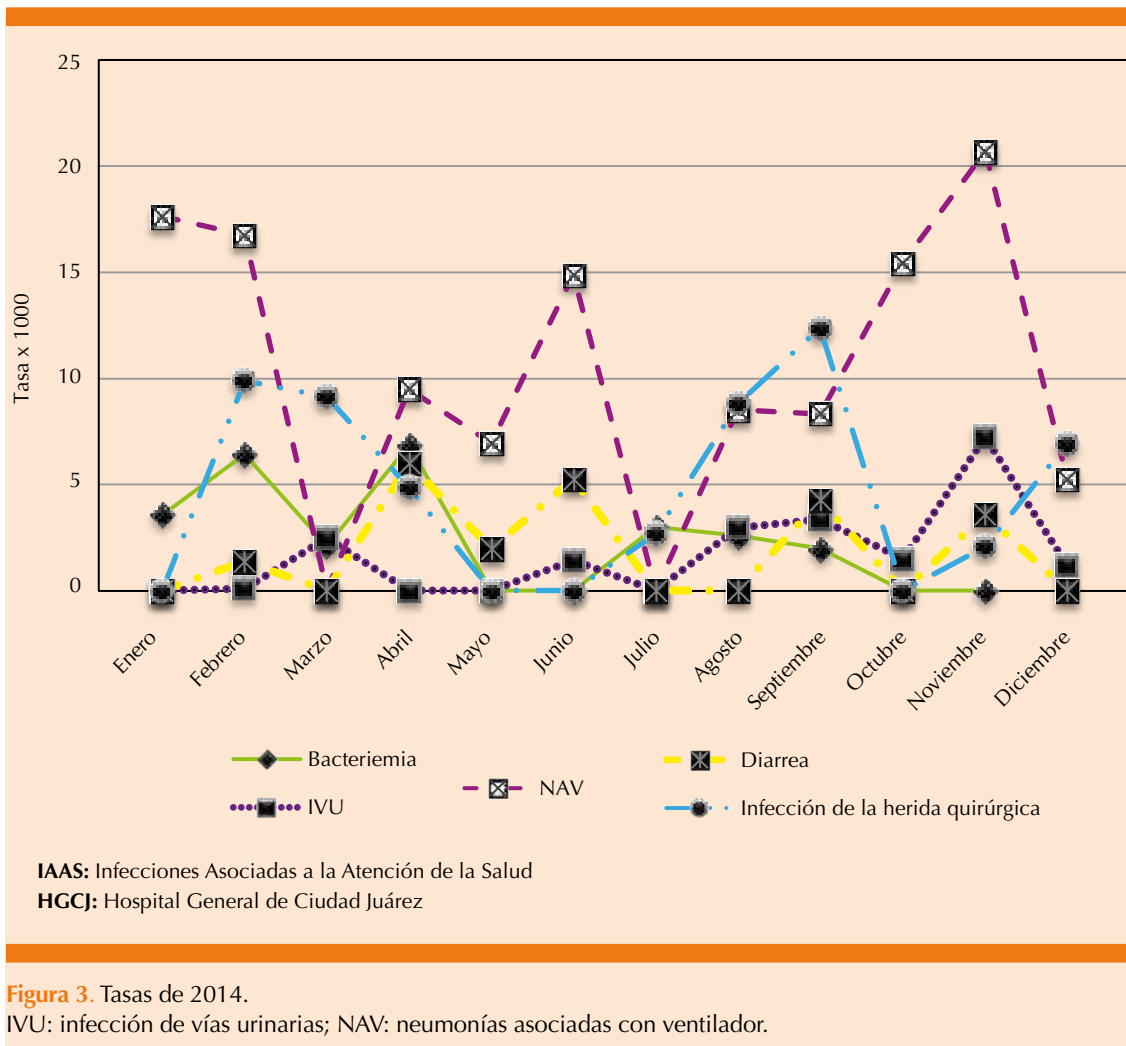


ciones de la herida quirúrgica en septiembre (19.6), octubre (25.5) y noviembre (14.3).

## DISCUSIÓN

Conocer con la mayor certeza posible la ecología local es la única guía y garantía de administrar un tratamiento empírico adecuado y eficaz en infecciones asociadas con la atención de la salud.<sup>8,9</sup> El registro y notificación de estas infecciones se consideran buen indicador de la calidad de la atención y representan datos fundamentales

para la seguridad del paciente.<sup>10,11</sup> Los casos, la microbiología y los patrones de sensibilidad que aquí comunicamos permiten recomendar qué antibióticos prescribir en caso de ser necesario y, tal vez más importante, cuáles no administrar para no generar más resistencia y aumentar costos por prolongar hospitalizaciones y por prescripciones que no tendrán ninguna garantía de ser eficaces. La información debe estar disponible para todos los médicos que prescriben antibióticos, que deberán apearse a las políticas de prescripción derivadas de tal información.



**Figura 3.** Tasas de 2014.

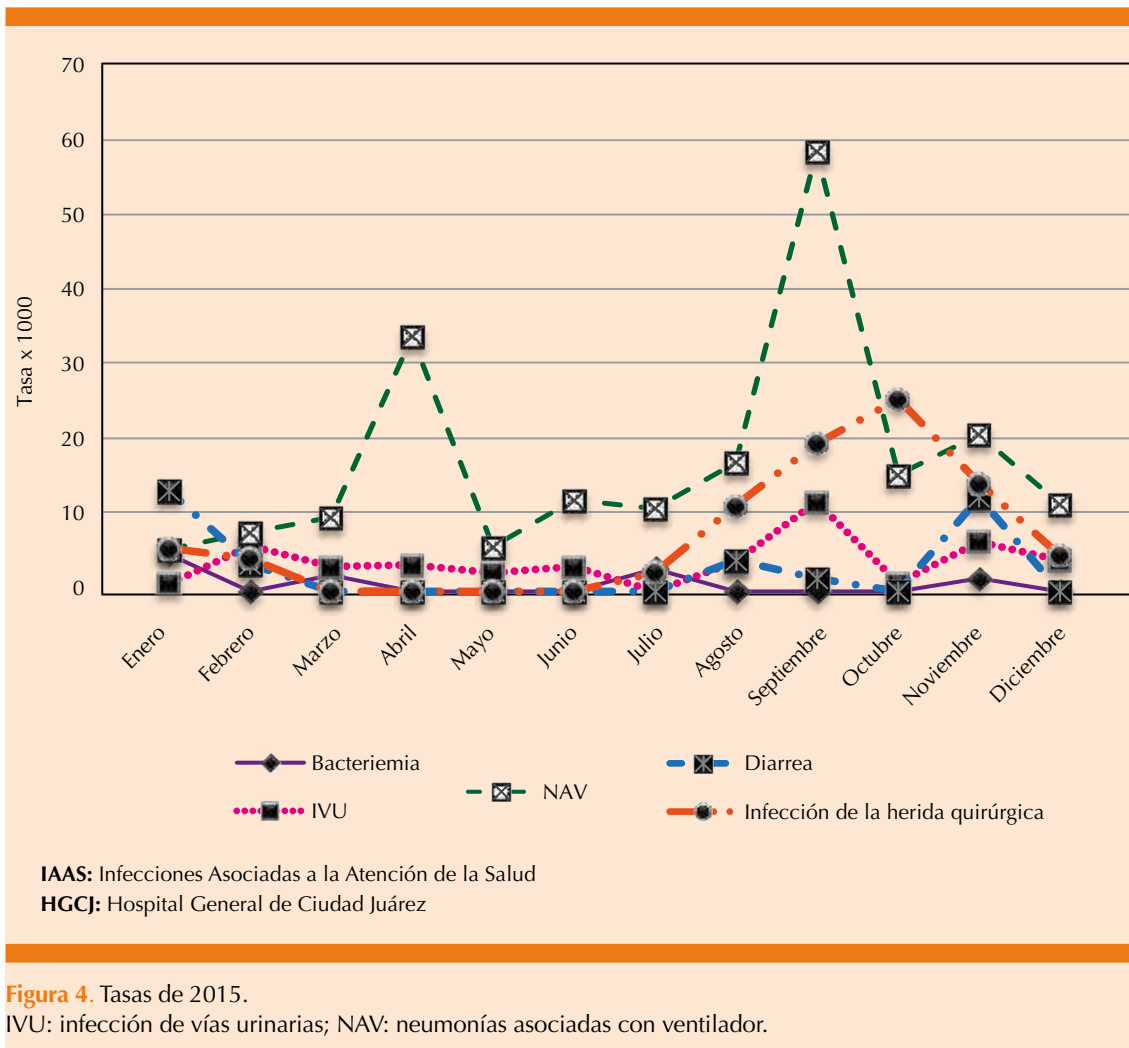
IVU: infección de vías urinarias; NAV: neumonías asociadas con ventilador.

Es de destacar la importancia de contar con un laboratorio de microbiología que trabaje con altos estándares de calidad para generar información confiable, sin lo cual el control de infecciones, basado en aislamientos bacterianos y patrones de sensibilidad resulta imposible.<sup>12</sup>

Con respecto a la positividad de cultivos con antibiograma, es necesario fomentar e incrementar la toma de cultivos, que fue de 13% en neumonía nosocomial, 26% en los casos de flebitis, 53% en los casos de neumonía asociada con ventilador

y 70% en las infecciones de herida quirúrgica; esto producirá mayor información, lo que conducirá a mayor precisión en los tratamientos empíricos a administrar. Las bacteriemias por definición siempre tendrán cultivos positivos; en los casos de diarrea será ideal contar con determinación de toxina de *C. difficile*, causal de colitis pseudomembranosa, y tratar siempre de confirmarlas con colonoscopia. Desde hace dos años es una política del HGCJ no prescribir en lo absoluto clindamicina, además de limitar al máximo las quinolonas y las cefalosporinas





**Figura 4.** Tasas de 2015. IVU: infección de vías urinarias; NAV: neumonías asociadas con ventilador.

de tercera generación, que son los antibióticos más asociados con tal enfermedad. También, como parte de las políticas para disminuir esta enfermedad, se ha insistido en no administrar de rutina omeprazol u otro inhibidor de bomba de protones, claramente asociados con la ocurrencia de colitis pseudomembranosa, que se considera una epidemia mundial, con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad.<sup>13-16</sup> Hemos tenido brotes de posible colitis pseudomembranosa, como puede observarse en las **Figuras 2 a 4**, por lo que es una constante en las sesiones del Comité reforzar lo anotado anteriormente,

además de aislar a los pacientes con diarrea, usar guantes de látex al explorar a cada paciente, lavarse las manos antes y después de explorar a pacientes y lavar con agua y jabón los estetoscopios o equipos de diagnóstico.

Es notable el descenso en las tasas de todas las infecciones, excepto en las de neumonías asociadas con ventilador, donde habrá que diseñar estrategias para disminuirlas. En las otras infecciones, el descenso se ha debido a varias recomendaciones que se han seguido por todo el personal del HGCJ, como: cambiar de provee-



dor si los catéteres periféricos son defectuosos y dañan tejido, utilizar en la antisepsia toallas alcoholadas individuales, eliminar el uso de torundas alcoholadas, implementar un equipo exclusivo para el manejo de catéteres, reforzar la importancia del lavado de manos, cambiar proveedor de ropa quirúrgica si ésta resultaba poco impermeable, garantizar que el material quirúrgico cumpla altos estándares de esterilización, entre otros.

Es alto el porcentaje de resistencia a meticilina en los aislamientos de *S. aureus* y en los estafilococos coagulasa negativos aislados (*S. epidermidis* y *S. haemolyticus*): 65% en el caso de flebitis, 62% en infecciones de herida quirúrgica y neumonías asociadas con ventilador, 83% en infecciones de vías urinarias, 72% en las bacteriemias asociadas con catéter central. Este nivel de resistencia, que va del 50 al 80% en diferentes informes, se ha convertido en un problema mundial<sup>17,18,19</sup> porque deja pocos antibióticos (vancomicina, daptomicina, trimetoprim/sulfametoxazol y linezolid) como terapias de infecciones nosocomiales en las que haya alta posibilidad de *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos como causales.<sup>20</sup> El incremento, necesario por otro lado, de la administración de vancomicina ha traído como consecuencia la aparición de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, que no es, afortunadamente y por el momento, un problema en el HGCJ y sí en países industrializados.<sup>21</sup> Su aparición se asocia con dificultades en el tratamiento y con altas tasas de mortalidad. Debido a su alto costo, la administración de linezolid es casi prohibitiva en el HGCJ.

Es motivo de preocupación el aislamiento de *S. haemolyticus* resistente a vancomicina, lo que permite inferir que los genes productores de esta resistencia están circulando en el HGCJ, que podría ser un grave problema debido a la necesidad que tenemos de vancomicina.

Para evitar estas cepas es fundamental la prevención, por lo que la desinfección y limpieza de todas las áreas del hospital, aunadas al lavado de manos,<sup>22</sup> son fundamentales.

*Escherichia coli* es la enterobacteria predominante en el HGCJ y las altas resistencias que tiene a todas las cefalosporinas y a todas las quinolonas hacen necesario administrar meropenem o imipenem en los casos de infección asociada con la atención de la salud. Es altamente factible que las enterobacterias circulantes en el HGCJ sean productoras de betalactamasas de espectro ampliado. Debemos en el futuro ser capaces de detectar carbapenemasas.

Esto mismo, altas resistencias a cefalosporinas y quinolonas, es válido para las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el HGCJ, casos en los cuales, además de meropenem o imipenem, hay que adicionar amikacina, que es el aminoglucósido con menos resistencias en el HGCJ. Si no hay respuesta a este manejo, la siguiente terapia es piperacilina-tazobactam, también asociada con amikacina.

De *E. coli* y de *P. aeruginosa* hemos tenido cepas resistentes a múltiples fármacos, lo que alarga la estancia hospitalaria y eleva los costos de la atención, En estos casos, la única alternativa es colistina, que también ocasiona gastos altos en los pacientes que la requieren. Recientemente se han informado bacterias resistentes a este antibiótico.<sup>23</sup> El problema con este antibiótico, que se ha tenido que administrar en varias ocasiones, es el elevado costo. Como en la mayor parte de los hospitales del mundo, seguiremos teniendo a *Pseudomonas aeruginosa* como la bacteria gramnegativa de más difícil tratamiento.<sup>24,25</sup>

Es imprescindible que se tomen cultivos antes de iniciar el tratamiento empírico anotado, ya que algunos gérmenes requieren tratamiento específico, como TMP/SMZ si se aísla *Stenotro-*

*phomonas maltophilia*. Es una ventaja que no tengamos gran número de aislamientos de esta bacteria, así como de enterobacterias o *Pseudomonas* con producción de carbapenemasas<sup>26</sup> y de *Acinetobacter baumannii*, que son graves problemas en el mundo desarrollado.<sup>27</sup>

Por lo anterior, si hay una infección asociada con la atención a la salud en el HGCJ, incluidas las flebitis graves, los antibióticos a administrar son: imipenem o meropenem asociados con amikacina, más vancomicina porque existe la misma posibilidad de que la causa sean gramnegativos o grampositivos.

Por tanto, no debe administrarse cefalosporinas de ninguna generación ni quinolonas en los casos de infecciones asociadas con la atención de la salud del HGCJ, ya que son tratamientos destinados a fracasos terapéuticos y mortalidad.

Tampoco deben iniciarse imipenem, meropenem o vancomicina en infecciones adquiridas en la comunidad, ya que todos los pacientes que ingresan a hospital están en riesgo de padecer infecciones asociadas con la atención de la salud que, de ocurrir, serán de difícil tratamiento.

En síntesis, las infecciones asociadas con la atención de la salud y la resistencia bacteriana son graves problemas de salud pública; la información local que aquí comunicamos es de fundamental importancia para atender a los pacientes del HGCJ con este tipo de infecciones; además de compartirla con colegas del hospital, deseamos hacerlo con colegas estatales, nacionales e internacionales que no cuenten con este recurso. Este tipo de trabajos permite dictar políticas de tratamiento antibiótico, como las anotadas anteriormente, con la posibilidad de auditar prescripciones inadecuadas y transgresiones que generan más problemas. La generalización de estos trabajos reducirá costos<sup>28</sup> (Zimlichman, 2013), morbilidad, mortalidad y

asegurará que los pacientes reciban tratamientos adecuados a su entorno. Si no se conoce qué se está tratando, las posibilidades de fracaso están garantizadas, con inadecuado dispendio de recursos, escasos en nuestros hospitales. La generalización de información local también fomentará que la prescripción de antibióticos sea dictada por la problemática local y no por la industria farmacéutica, como es usual en el país.

## REFERENCIAS

1. Revelas A. Healthcare-associated infections: A public health problem. *Niger Med J* 2012; 53: 59-64. <http://dx.doi.org/10.4103%2F0300-1652.103543>.
2. Samuel SO, Kayode OO, Musa OI, Nwigwe GC, et al. Nosocomial infections and the challenges of control in developing countries. *Afr J Clin Exper Microbiol* 2010; 11: 102-10. doi: 10.4314/ajcem.v11i2.53916.
3. Laxminarayan R, Duse A, Watal C, Zaidi A, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
4. Obama B. Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. The White House Office of the Press Secretary 2014. Recuperado de <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>.
5. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist* May 2016.
6. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 377: 228-41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4.
7. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 045 NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. *Diario Oficial de la Federación* 20/11/2009. Recuperado de [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009).
8. Fridkin S. What Healthcare-Associated Infections are resistant in your state? *Medscape Multispeciality. News & Perspective* 2016. Recuperado de: [http://www.medscape.com/viewarticle/865511?nlid=108075\\_801&src=WNL\\_mdplsfeat\\_160712\\_mscpedit\\_inf&uac=32644BV&pon=3&impID=1154358&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/865511?nlid=108075_801&src=WNL_mdplsfeat_160712_mscpedit_inf&uac=32644BV&pon=3&impID=1154358&faf=1).
9. Casanova-Cardiel LJ. Consideraciones sobre infecciones nosocomiales. *Med Int Mex* 2004; 20: 140-3.
10. Centers for Diseases Control and Prevention. Making Health Care Safer. Protect patients from antibiotic resis-



- tance. Vital Signs 2016. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/vitalsigns/protect-patients/index.html>
11. Friedman C, Newsom W. Conceptos básicos de control de infecciones. International Federation of Infection Control, 2011 (2<sup>nd</sup> ed.). [http://theific.org/wp-content/uploads/2014/08/Spanish\\_front\\_PRESS.pdf](http://theific.org/wp-content/uploads/2014/08/Spanish_front_PRESS.pdf).
  12. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ, Tompkins LS, et al. Role of clinical microbiology laboratory in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 605-11. doi. 10.1086/318725.
  13. Johnston BL, Conly JM. *Clostridium difficile*: The evolving story. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18: 341-5. doi. 10.1155/2007/615827.
  14. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-9. doi. 10.1038/ajg.2012.108.
  15. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1539-48. doi. 10.1056/NEJMra1403772.
  16. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs Z, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in United States. *N Engl J Med* 2015; 372: 825-34. doi. 10.1056/NEJMoa1408913.
  17. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.
  18. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 7687-92. doi. 10.1073/pnas.122108599.
  19. Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 451-5. doi. 10.1086/502231.
  20. Barros EM, Ceotto H, Bastos MCF, dos Santos KRN, et al. *Staphylococcus haemolyticus* as an important hospital pathogen and carrier of methicillin resistance genes. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 166-8. doi. 10.1128/JCM.05563-11.
  21. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistance enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 217-30. doi. <http://dx.doi.org/10.2147%2FIDR.S54125>.
  22. Casanova-Cardiel LJ, Castañón-González J. Reflexiones acerca del lavado de manos. *Rev Med IMSS* 2004; 42: 519-24.
  23. McGann P, Snesrud E, Maybank R, Corey B, et al. *Escherichia coli* harboring mcr-1 and bla<sub>CTX-M</sub> on a novel IncF plasmid: First report of mcr-1 in the USA. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4420-1 doi. 10.1128/AAC.01103-16.
  24. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* Part I: Epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest* 2011; 139: 909-19. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0166>.
  25. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, Yu VL. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* Part II: Antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest* 2011; 139: 1172-85. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0167>.
  26. Petty NK, Ben-Zakour NL, Stanton-Cook M, Skippington E, et al. Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 5694-9 doi. 10.1073/pnas.1322678111.
  27. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826-36 doi. 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x.
  28. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, et al. Health care-associated infections a meta-analysis of costs and financial impact on the US Health Care System. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 2039-46. doi. 10.1001/jamainternmed.2013.9763.





NUEVO

# NEXUS H<sup>®</sup>

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:**



**Infarto al miocardio**



**Enfermedad cerebrovascular**



NEXU-H-01A-19 NÚMERO DE ENTRADA: 193300202C1807

Revisar IPP:



 IPAL<sup>®</sup>

Senosiain<sup>®</sup>



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4083>

## Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México

### Patterns of bacterial resistance in urine cultures of a hospital of Chihuahua, Mexico.

Daniel Medina-García,<sup>1</sup> Fadia Samantha García-Carranza<sup>2</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Establecer el patrón de resistencias antimicrobianas de los urocultivos realizados a pacientes con infección de vías urinarias para determinar los uropatógenos más comunes a fin de orientar la administración adecuada de tratamiento antibiótico empírico.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo, de los principales agentes etiológicos, el perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos a partir de urocultivos realizados de muestras de orina de pacientes del Hospital Clínica del Centro en la ciudad de Chihuahua, México, de 2017 a 2019.

**RESULTADOS:** Se analizaron 214 urocultivos, se encontró que los microorganismos aislados con más frecuencia fueron bacterias gramnegativas (85%) y grampositivas (15%), de las que *E. coli*, seguida de *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas* fueron las más frecuentes. Se encontró resistencia general superior al 75% a cefalotina y ampicilina; a quinolonas fue mayor del 50%. Las cefalosporinas: ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima, cefepima y ceftazidima; trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina con ácido clavulánico, nitrofurantoína y los carbapenémicos junto con la amikacina fueron los únicos antibióticos con resistencia general menor del 30%.

**CONCLUSIONES:** Se extiende la importancia del registro de urocultivos no solo en pacientes con infecciones urinarias de repetición, complicadas o con fallos de tratamiento, sino para mantener un registro local de los uropatógenos más frecuentes y los patrones de resistencia antimicrobiana de la población atendida.

**PALABRAS CLAVE:** *Escherichia coli*; antibióticos; cefalosporinas; quinolonas.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To establish the pattern of antimicrobial resistance of urine cultures made to patients with urinary tract infection to determine the most common uropathogens to guide the proper use of empirical antibiotic therapy.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive cross-sectional, retrospective study was conducted on the main etiological agents, the profile of antibiotic sensitivity and resistance from urine cultures made from urine samples of patients from the Clinical Hospital of the Center in the city of Chihuahua, Mexico, from 2017 to 2019.

**RESULTS:** Two hundred fourteen urine cultures were analyzed, microorganisms found more frequently were Gramnegative bacteria (85%) and Grampositive (15%), of which, *E. coli*, followed by *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp and *Pseudomonas* were the most frequent. General resistance greater than 75% was found for cephalothin and ampicillin; for quinolones greater than 50%; cephalosporins: ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime, cefepime and ceftazidime; trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin with clavulanic acid, nitrofurantoin and carbapenems together with amikacin were the only antibiotics with a general resistance lesser than 30%.

**CONCLUSIONS:** The importance of the uroculture registry is extended not only in patients with repeated urinary infections, complications or treatment failures, but to

<sup>1</sup> Departamento de Urgencias, Hospital Clínica del Centro, Chihuahua, Chihuahua, México.

<sup>2</sup> Instituto tecnológico de Ciudad Jiménez, Academia de Ciencias Básicas, Chihuahua, Chihuahua, México.

**Recibido:** 18 de marzo 2020

**Aceptado:** 19 de mayo 2020

#### Correspondencia

Daniel Medina García  
danielmedinagarcia26@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Medina-García D, García-Carranza FS. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 494-505.





maintain a local registry of the most frequent uropathogens and antimicrobial resistance patterns of the population served.

**KEYWORDS:** *Escherichia coli*; Antibiotics; Cephalosporins; Quinolones.

## ANTECEDENTES

La infección de las vías urinarias es una de las enfermedades más prevalentes en la práctica clínica, afecta a pacientes hospitalizados y ambulatorios de todo el mundo.<sup>1,2,3</sup>

Representa la tercera causa de morbilidad en México, las infecciones respiratorias y las gastrointestinales ocupan el primero y segundo lugar, respectivamente.<sup>4</sup> En 2017 se diagnosticaron 4,474,599 nuevos casos de infecciones urinarias en nuestro país.<sup>5,6</sup>

Excepto algunos microorganismos que pueden encontrarse en la uretra anterior, el aparato urinario está libre de microorganismos, por tanto, su existencia en la orina probablemente será indicativo de infección.<sup>7</sup>

La invasión del aparato urinario sano está restringida a un grupo muy selecto de microorganismos, llamados uropatógenos, que son capaces, mediante la expresión de factores de virulencia, de sobrepasar o minimizar los mecanismos de defensa del huésped.<sup>8</sup> En general, las mujeres son más afectadas por las infecciones urinarias que los hombres. Se estima que, a la edad de 24 años, el 33% de las mujeres requerirá tratamiento antimicrobiano contra al menos un episodio de infección urinaria y más del 50% experimentará al menos una infección urinaria durante su vida, de hecho, el 75.6% de los casos

de infecciones urinarias reportadas en 2008 en México se diagnosticaron en pacientes femeninas.<sup>6</sup> Las mujeres con diagnóstico de infección de vías urinarias tienen un riesgo del 44% de infectarse el año siguiente.<sup>9-13</sup>

La razón por la cual la infección es más frecuente en las mujeres se debe a la proximidad de la uretra; además, la distancia entre la uretra y la vejiga es más corta en las mujeres y facilita la colonización de la vejiga.<sup>3,14</sup>

En la mujer existen dos etapas en las que aumenta la frecuencia de las infecciones urinarias: en las mujeres activas sexualmente, porque se favorece la colonización de las vías urinarias, y durante el embarazo, pues la progesterona condiciona la disminución del vaciado vesical por su efecto inhibitorio en la contracción del músculo liso y hay compresión del sistema ureteral con aumento de la estasis urinaria.<sup>15</sup> En los hombres las infecciones son más frecuentes en mayores de 50 años, secundarias a la obstrucción por el crecimiento prostático. En el medio hospitalario, las infecciones de vías urinarias están entre las primeras tres causas de infecciones nosocomiales y suelen asociarse con catéteres urinarios.<sup>14</sup>

Las infecciones de vías urinarias son una de las anomalías más frecuentes y causa de incremento de la morbilidad en el hospital y en la comunidad, por lo que conocer los principales gérmenes aislados, así como los patrones de

resistencia, permite determinar la variación que existe entre las diferentes especies bacterianas y orientar el inicio empírico de antibióticos con mayores elementos de acierto.<sup>15</sup>

Durante los últimos años se ha incrementado de manera alarmante el número de bacterias resistentes a los antibióticos de primera línea. Se considera bacteria multiresistente cuando existe resistencia bacteriana a tres o más grupos de antibióticos y panresistencia cuando hay resistencia a todos los antibióticos del antibiograma ordinario. Desde el decenio de 1990 empezaron a emerger bacterias gramnegativas capaces de producir enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico de los antibióticos, a estas bacterias se les llama BLEE (betalactamasas de espectro extendido);<sup>16</sup> estas bacterias pueden ser las causantes de la infección adquirida en la comunidad en un 14-31%,<sup>17,18</sup> esto se ha asociado en pacientes con administración previa de antibióticos.<sup>19,20</sup>

La frecuencia de aislamiento de patógenos y la resistencia bacteriana varían en grado amplio según sean las diferentes regiones geográficas, incluso entre hospitales del mismo país y ciudad.<sup>21</sup> La Organización Mundial de la Salud considera a la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana un problema prioritario y por ello desde septiembre de 2001 se instituyó una medida global para la contención de la resistencia antimicrobiana (*Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*), que incluye como medida fundamental la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana.<sup>22</sup> Por eso es importante publicar y dar a conocer los patrones y tendencias de sensibilidad en los diferentes hospitales del país y el mundo para aplicar o intensificar medidas estrictas de vigilancia y control de la prescripción de los antibióticos.<sup>15,23,24</sup>

En México se ha reportado incidencia de multiresistencia en urocultivos de incluso 22% y

panresistencia del 0.5%. Como respuesta a la aparición de estos microorganismos resistentes, se han desarrollado nuevos fármacos que son resistentes a los mecanismos de defensas de las bacterias, también hay fármacos antiguos que siguen teniendo eficacia contra las bacterias, como los aminoglucósidos y la nitrofurantoína. Es recomendable realizar estudios epidemiológicos en cada nosocomio, cuando menos una vez al año, para identificar cuál es el patrón de resistencia bacteriana del momento y establecer guías de práctica clínica para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias.<sup>20</sup>

Conocer los principales microorganismos implicados, así como los patrones de susceptibilidad en los centros hospitalarios, permite iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico dirigido, que es de gran utilidad especialmente en pacientes inmunosuprimidos o con datos de sepsis grave.<sup>25</sup>

Múltiples son las formas de manifestación, desde la bacteriuria asintomática hasta la pielonefritis con todos los signos y síntomas que pueden ocurrir en los diferentes tipos de pacientes, ya sea pediátricos, ancianos, gestantes, oncológicos, etcétera. Los mecanismos por los que se produce la infección urinaria son variados y complejos y dependen no solo de los factores del huésped, sino también de los mecanismos de patogenicidad con los que cuentan las bacterias.<sup>26</sup>

La infección urinaria no complicada es la que afecta a sujetos con vías urinarias estructuralmente normales y cuyos mecanismos de defensa están intactos.<sup>8</sup> Las infecciones de vías urinarias pueden complicarse con bacteriemia y sepsis, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad, los días de estancia hospitalaria y los costos relacionados. En la última década se identificó el incremento de las cepas bacterianas resistentes en orina de pacientes de la comunidad y de pacientes hospitalizados.<sup>25</sup>





La carga financiera es notable, especialmente en los países de América Latina, donde la prescripción de antimicrobianos está controlada menos estrictamente. Un estudio transversal realizado en un hospital pediátrico en el estado de Sonora, México, encontró que el costo promedio de la atención médica por episodio de infección urinaria nosocomial era de 2062.00 dólares estadounidenses.<sup>6</sup>

La resistencia a los antibióticos apareció con la introducción de estos fármacos en las instituciones médicas y aumentó a medida que se generalizó su administración clínica y en otras áreas del quehacer humano (ganadería, acuicultura, silvicultura, entre otras); por ello, desde la aparición de antimicrobianos se generó la preocupación por la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos, como lo señalaron tempranamente Fleming y Waksman (ambos ganadores del Premio Nobel por descubrir la penicilina y la estreptomycinina, respectivamente), quienes indicaron que su administración inadecuada podría generar resistencia bacteriana en microorganismos con mayor significado en la clínica y en la salud pública, con el riesgo elevado de falla en el tratamiento.<sup>14</sup>

La administración empírica de los antibióticos de manera inadecuada en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias puede facilitar la aparición de resistencia a los agentes antimicrobianos, lo que plantea un gran reto para los clínicos y para los investigadores, ya que los datos de prevalencia de uropatógenos y la sensibilidad a los antimicrobianos varían entre centros de atención y ciudades y deben ser identificados para cada hospital.<sup>3,27,28,29</sup>

Por sus características y virulencia, los uropatógenos durante muchos años han estado sometidos a la acción de múltiples antimicrobianos: betalactámicos (con inhibidores o sin ellos), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, fura-

nos, entre otros, todos han estado presentes en algún momento en los esquemas terapéuticos de las infecciones de vías urinarias,<sup>20</sup> por lo que estas bacterias han ido desarrollando evolutivamente mecanismos de resistencia que las hacen incluirse en la actualidad en el grupo llamado ESCAPE junto a microorganismos tan invasivos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* resistente a vancomicina.<sup>26</sup>

El aumento en la resistencia antimicrobiana puede deberse, en una pequeña parte, a la recomendación de iniciar el tratamiento de forma empírica sin necesidad de documentación microbiológica ante síntomas predictores de infección urinaria no complicada baja.<sup>27,30,31</sup>

Asimismo, los registros de resistencia obtenidos a partir de informes de laboratorio de urocultivos suelen sobreestimar la verdadera prevalencia de resistencia<sup>32,33,34</sup> debido al sesgo de selección inherente a la indicación de tales estudios (pacientes que fallaron a tratamientos iniciales, infecciones urinarias complicadas o con factores de resistencia asociados).<sup>8,35</sup>

Los mecanismos de resistencia se han estudiado a fondo en *E. coli* y se sospecha que éstos son compartidos por el resto de los uropatógenos.

Algunos de los mecanismos descritos son:

Alteraciones en la permeabilidad: bajo nivel de resistencia, inespecífica, aunque generalmente va acompañada de otro mecanismo.

$\beta$ -lactamasa de espectro ampliado (BLEA): clase A (Ambler) grupo 2b KB: TEM-1, TEM-2 y SHV-1 muestran resistencia a ampicilina y ticarcilina. Inhibibles por sulbactam, clavulánico y tazobactam. La

hiperproducción de TEM-1 o SHV-1 genera resistencia a ampicilina, ticarcilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam y cefalotina.

$\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE): grupo 2be KB: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, OXAs. Tienen resistencia a ampicilina, ticarcilina, piperacilina, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) y de cuarta generación (cefepima) y monobactames. Generalmente muestran resistencia acompañante a quinolonas y aminoglucósidos.

$\beta$ -lactamasa de tipo AmpC plasmídica: clase C (Ambler) grupo 1 (KB). Tienen la característica de ser cefoxitina resistente, aunque existen excepciones. Son inhibibles por oxa/cloxa y ácido borónico. Generan resistencia a cefalosporinas de tercera generación y disminución en la sensibilidad de las de cuarta. En el caso de infección urinaria no complicada, la administración de cefalosporinas de tercera generación sensibles en el antibiograma puede tener éxito de tratamiento.<sup>36</sup>

Resistencia a quinolonas:

Mutaciones cromosómicas (no transferibles):

Alteraciones del sitio blanco (mutaciones en QRDR de genes *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*). El principal mecanismo de resistencia en las quinolonas.

Disminución de la concentración citoplasmática del fármaco (reducción de permeabilidad, E-flujo).

Mecanismos plasmídicos (transferibles):

Protección del sitio blanco (proteína Qnr protege ADN girasa y Topo IV).

Modificación enzimática del ATB (enzima AAC(6<sup>+</sup>)-1b acetila el grupo NH<sub>2</sub>).

E-flujo específico para fluoroquinolonas.

Carbapenemasas: se clasifican en serin carbapenemasas, metalo  $\beta$ -lactamasa (MBL). Son enzimas que inactivan todos los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes). Puntos de corte para sospechar existencia de carbapenemasa: CAZ  $\leq$  22 y MER  $\leq$  23.<sup>37</sup>

En los últimos años se ha alertado de la existencia de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa en enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae* es el principal patógeno portador de esta resistencia, pero ya se han detectado casos en *E. coli*, *C. freundii*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae*.<sup>13</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo, de los principales agentes etiológicos, el perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos a partir de urocultivos realizados de muestras de orina de pacientes atendidos en el área de urgencias y medicina interna del Hospital Clínica del Centro en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, México, del 8 de enero de 2017 al 23 de agosto de 2019.

### Análisis de datos

Se realizó el siguiente tipo de análisis: identificación de los urocultivos, de los fármacos evaluados para sensibilidad y resistencia en el antibiograma, se identificaron las bacterias



aisladas en la totalidad de urocultivos procesados y los resultados de los antibiogramas en el laboratorio clínico y microbiológico del hospital durante el periodo de estudio. Los urocultivos se procesaron mediante la técnica manual de CHROMagar orientador del proveedor Beckton Dickinson Diagnostics (BD) con asa calibrada, incubación a 37°C durante 24 horas, se incluyeron en el análisis aquéllos con más de 100,000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC).

Además, se evaluaron todos los cultivos que tuvieron su correspondiente antibiograma basados en el sistema semiautomático MicroScan autoSCAN-4.

Se incluyeron los antibióticos prescritos para el tratamiento contra la infección de vías urinarias y de infecciones por bacterias grampositivas.

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 22.0 (IBM, Estados Unidos) para Windows; se usó estadística descriptiva como promedio, desviación estándar para variables continuas y porcentajes para variables categóricas, se realizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para las categóricas, se determinó como nivel de significación estadística un valor p menor de 0.05, comparando la resistencia y la sensibilidad para cada antibiótico con los años previos.

El protocolo se sometió a aprobación y autorización por la presidenta del Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Clínica del Centro en la categoría de investigación sin riesgo, Dra. Belinda Sofía Gómez Quintana.

## RESULTADOS

### Análisis estadístico

Se analizaron 214 urocultivos positivos para crecimiento bacteriano, se encontró que los

microorganismos aislados con más frecuencia fueron bacterias gramnegativas en un 85% y grampositivas en un 15%, de las que en *Escherichia coli*, *Staphylococcus* sp, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas* ocuparon los primeros lugares.

### Cuadro 1

La resistencia general de los cultivos analizados que resultaron positivos para *E. coli* (**Figura 1**) mostraron un alto porcentaje a cefalotina (94.7%) y a ampicilina (73.9%); antibióticos como norfloxacin, ampicilina asociada con sulbactam, levofloxacin, ciprofloxacin, cefazolina y trimetoprim asociada con sulfametoxazol, en orden de mayor a menor resistencia se mantuvieron entre 55 y 68%. Con 40 al 50% se encontraron las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación: cefuroxima, cefepima, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona. Antibióticos como la amoxicilina asociada con ácido clavulánico, aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) y nitrofurantoína mantuvieron resistencias bajas (menores al 30%). Los antibióticos carbapenémicos (ertapenem y imipenem) mostraron resistencias nulas (menores al 5%).

**Cuadro 1.** Patógenos más frecuentes en los 329 urocultivos de pacientes con infecciones de las vías urinarias

Patógeno	Frecuencia (%)
<i>E. coli</i>	124 (57.9)
<i>Staphylococcus</i>	23 (10.7)
<i>Citrobacter</i> spp	6 (2.8)
<i>Proteus</i> spp	10 (4.7)
<i>P. aeruginosa</i>	11 (5.1)
<i>Klebsiella</i> spp	17 (7.9)
<i>Acinetobacter</i> spp	3 (1.4)
<i>E. faecalis</i>	9 (4.2)
<i>Enterobacter</i>	2 (0.9)
Otro	9 (4.2)
Total	214 (100)

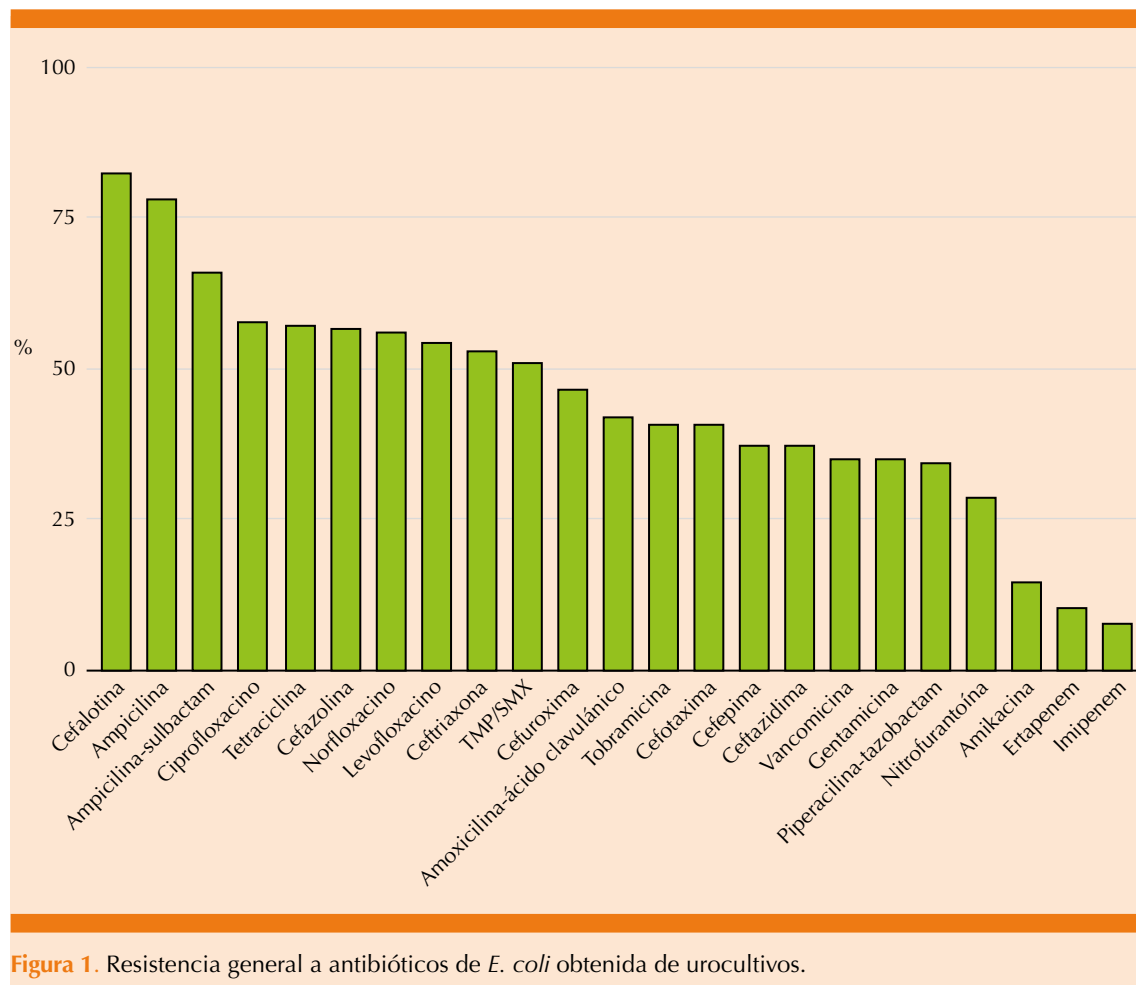
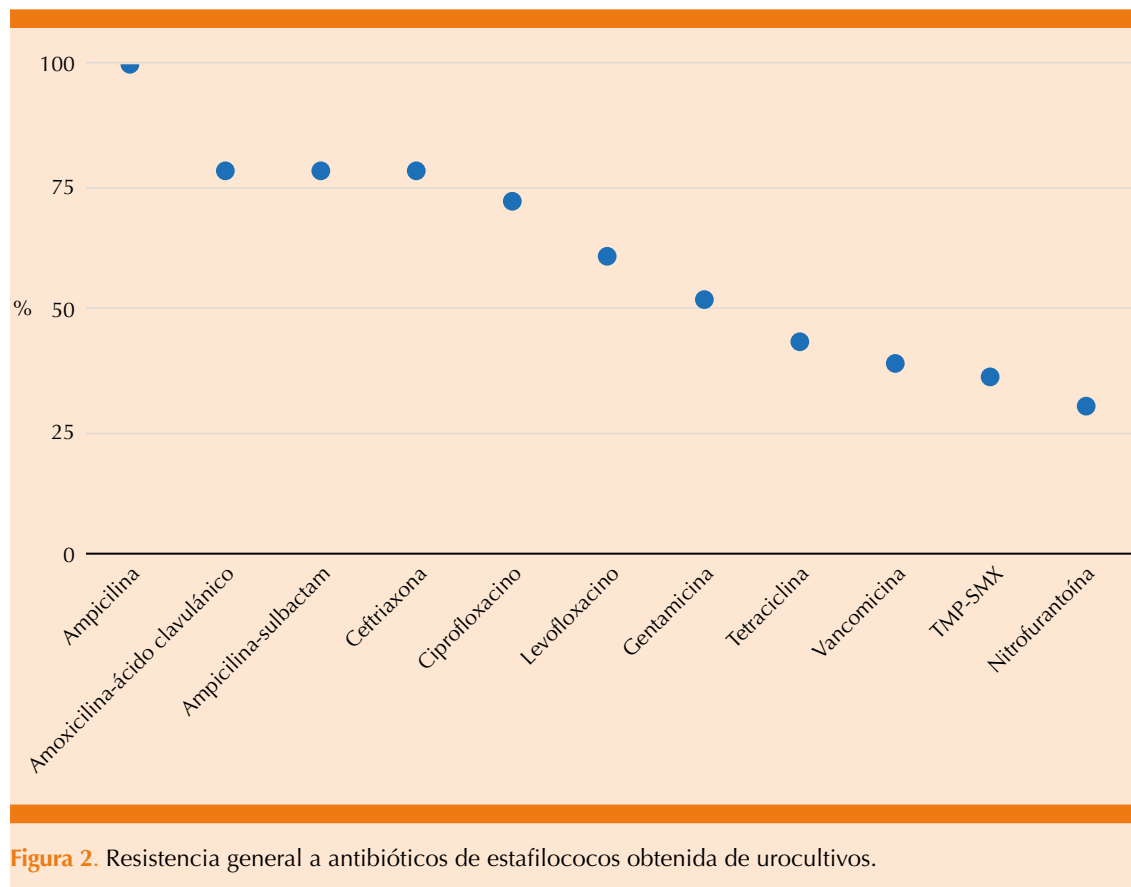


Figura 1. Resistencia general a antibióticos de *E. coli* obtenida de urocultivos.

Respecto al patrón de resistencia general en los cultivos que se analizaron y que resultaron positivos para las cepas de estafilococos (Figura 2), encontramos resistencia absoluta a ampicilina, los antibióticos amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina asociada con sulbactam, ceftriaxona y las quinolonas ciprofloxacino y levofloxacino mostraron resistencias entre el 60 y 80%. Con resistencia intermedia entre el 30 y 55% se encontraron los antibióticos gentamicina, tetraciclina, vancomicina y trimetoprima asociada con sulfametoxazol. La nitrofurantoína tuvo resistencia general de apenas el 30%, fue la más sensible para el tratamiento contra las infecciones de vías urinarias por estafilococos.

La resistencia general de los cultivos analizados que resultaron positivos para las cepas de *Klebsiella* (Figura 3) mostraron resistencia absoluta a ampicilina; antibióticos como nitrofurantoína, cefazolina y ampicilina asociada con sulbactam mantuvieron resistencias entre el 40 y 60%. Las cefalosporinas cefuroxima y cefotaxima, junto con la amoxicilina asociada con ácido clavulánico, la trimetoprima con sulfametoxazol y ciprofloxacino mantuvieron resistencias bajas entre el 20 y 30%. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación: cefepima, ceftazidima y ceftriaxona, junto con levofloxacino mantuvieron tasas de resistencia menores al 20%. Los antibióticos carbapenémicos (ertapenem y imipenem) y aminoglucósidos (gentamicina



**Figura 2.** Resistencia general a antibióticos de estafilococos obtenida de urocultivos.

y amikacina) mostraron resistencias muy bajas (menores al 15%).

Se realizó la prueba estadística  $\chi^2$  de Pearson, relacionando la resistencia anual de los antibióticos comparando cada año (2017, 2018 y 2019). Para los siguientes antibióticos se obtuvieron valores de p menores a 0.05, amoxicilina con ácido clavulánico ( $p = 0.014$ ), cefazolina ( $p = 0.027$ ), trimetoprima-sulfametoxazol ( $p = 0.037$ ), nitrofurantoína ( $p = 0.005$ ) y piperacilina con tazobactam ( $p = 0.009$ ); por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y se establece que no ha habido cambios en los patrones de resistencia durante los años 2017 a 2019. Para los antibióticos amikacina ( $p = 0.061$ ), tetraciclina ( $p = 0.070$ ), cefepima ( $p = 0.522$ ), cefotaxima ( $p = 0.131$ ), ceftazidima ( $p = 0.469$ ), ceftriaxona

( $p = 0.214$ ), cefuroxima ( $p = 0.225$ ), ertapenem ( $p = 0.572$ ), gentamicina ( $p = 0.775$ ), imipenem ( $p = 0.775$ ) se obtuvieron valores de p mayores a 0.05, lo que acepta la hipótesis nula, indicando cambios estadísticamente significativos en los patrones de resistencia; sin embargo, estos cambios son evidentemente debidos al aumento de la sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos. Por último los antibióticos tobramicina ( $p = 0.427$ ), ciprofloxacino ( $p = 0.469$ ), levofloxacino ( $p = 0.375$ ), vancomicina ( $p = 0.447$ ), norfloxacino ( $p = 0.178$ ), ampicilina con sulbactam ( $p = 0.347$ ), ampicilina ( $p = 0.173$ ), cefalotina ( $p = 0.943$ ) mostraron valores de p superiores a 0.05, que acepta la hipótesis nula, indicando cambios estadísticamente significativos, pero se demostraron en aumento estadísticamente significativo de la resistencia



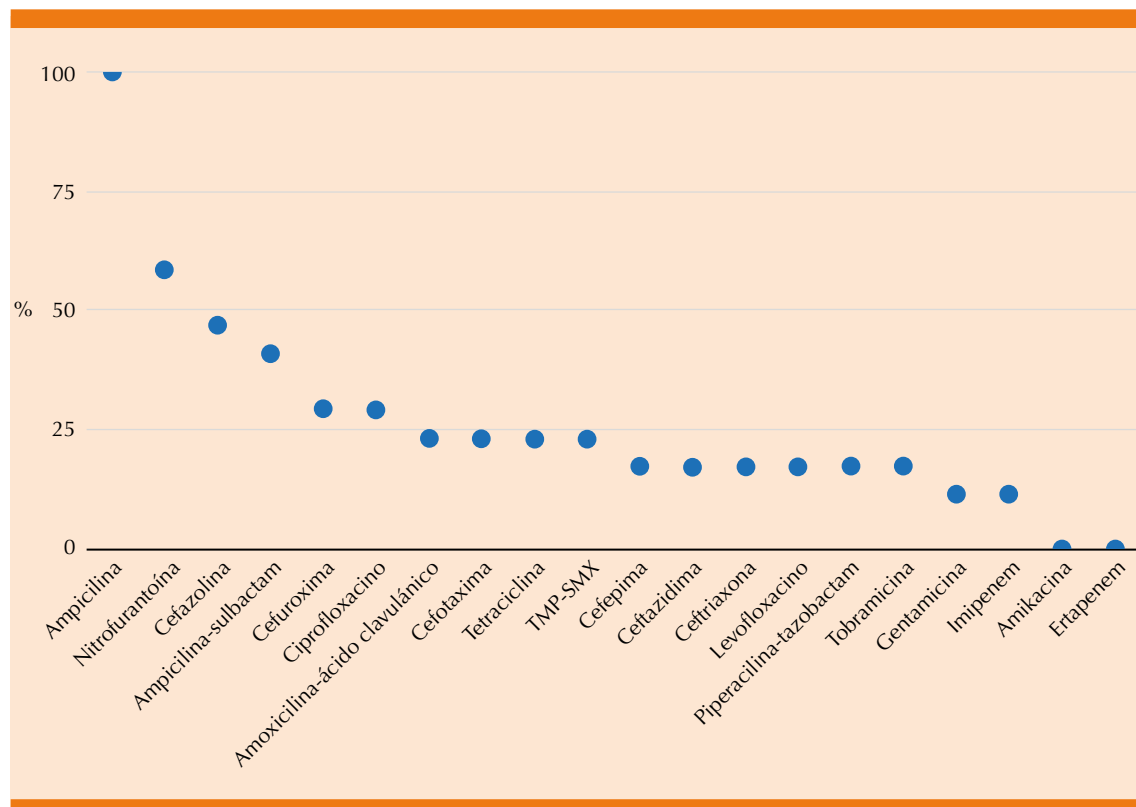


Figura 3. Resistencia general a antibióticos de *Klebsiella* spp obtenida de urocultivos.

de los uropatógenos a esos antibióticos a través del tiempo estudiado.

### DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos destaca el hecho de que, tal y como lo comunican estudios de vigilancia de infecciones urinarias de otras regiones del mundo, las bacterias gramnegativas son los patógenos más comúnmente aislados, de los que las enterobacterias son los patógenos aislados más a menudo. *E. coli* ocupó el primer lugar en aislamientos, si bien en menor porcentaje (57.9%) en comparación con los informes de la bibliografía (~ 70%), seguido de los estafilococos (10.7%) y en tercer lugar *Klebsiella* (7.9%).

Se encontró una resistencia general superior al 75% para cefalotina y ampicilina (82.3 y 78.2%,

respectivamente), por lo que se recomienda no prescribirlas como tratamiento contra la infección de vías urinarias. En general, las quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino y norfloxacino) tuvieron resistencia mayor al 50%, por lo que se aconseja no prescribirlas como antibióticos de primera línea en el tratamiento contra infecciones de vías urinarias no complicadas y que su uso se restrinja a la administración intrahospitalaria o bajo la comprobación de urocultivo con sensibilidad a dichas quinolonas. Los carbapenémicos (imipenem y ertapenem) junto con la amikacina fueron los únicos antibióticos con resistencia general menor al 25%, por lo que se aconseja su administración en pacientes con urosepsis. Las cefalosporinas de primera generación cefalotina (82.3%) y cefazolina (56.7%) tuvieron resistencias superiores al 50% y no se recomiendan como terapia ambulatoria, además



de no contar con presentaciones vía oral. Las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generaciones, a excepción de la ceftriaxona (53%), mantienen resistencias menores al 50%, de las que solo la cefuroxima (46.6%) se encuentra en vía oral, el resto: cefotaxima (40.7%), cefepima (37.4%) y ceftazidima (37.4%) únicamente se encuentran en vía parenteral, por lo que deberán administrarse solo de manera intrahospitalaria y no como tratamiento ambulatorio.

El trimetoprim-sulfametoxazol (51.8%) mantiene resistencia general relativamente alta; sin embargo, la resistencia de *E. coli* aumenta a un 55.7% en comparación con la resistencia, menor del 50%, que muestran *Klebsiella* y los estafilococos (23.5 y 36.3%, respectivamente).

La amoxicilina con ácido clavulánico (42.1%) mantiene una resistencia menor al 50%, se encuentra en presentación vía oral y mantiene baja resistencia de bacterias como *E. coli* (30.8%) y *Klebsiella* spp (23.5%); sin embargo, mantiene una resistencia alta de bacterias grampositivas, como los estreptococos (78.2%) y enterococos, por lo que su administración se sugiere de manera empírica para tratar infecciones de vías urinarias cuando se sospeche que el uropatógeno pertenece al grupo de los gramnegativos. La nitrofurantoína (28.9%) mantiene una tasa de resistencia baja en general, se encuentra en terapia oral y debería prescribirse en infecciones de vías urinarias con falla previa al tratamiento, con o sin urocultivo que confirme la sensibilidad del uropatógeno, o en pacientes con infecciones urinarias de repetición.

Se reconoció que la resistencia de *E. coli* a fármacos prescritos con frecuencia en pacientes ambulatorios con infecciones de vías urinarias, como ciprofloxacino y levofloxacino, fue alta, en grado alarmante (60.9 y 61.4%, respectivamente); en consecuencia, es posible concluir que debido a esta elevada tasa de resistencia, estos fármacos deben quedar fuera del arsenal

de la terapia empírica de las infecciones de vías urinarias en la comunidad y solo prescribirse para tratar infecciones urinarias complicadas o intrahospitalarias.

La nitrofurantoína (11.7%) permanece con resistencia baja, por lo que debe ser la terapia inicial en pacientes con cuadros de repetición, con o sin urocultivo que confirme la sensibilidad del uropatógeno.

### Recomendaciones

Con base en los resultados de los urocultivos y la diferencia entre las resistencias que muestran los distintos tipos de antibióticos, podemos realizar las siguientes recomendaciones.

1. El tratamiento antibiótico debe dirigirse a los uropatógenos más comunes en la población del Hospital Clínica del Centro y no solo por la bibliografía.
2. El uropatógeno más común encontrado en los urocultivos estudiados fue *Escherichia coli*, por lo que el tratamiento antimicrobiano debe encaminarse a los antibióticos menos resistentes.
3. En los pacientes ambulatorios debe iniciarse de preferencia el tratamiento con antibiótico vía oral, con o sin dosis parenteral de impregnación, según sea el caso.
4. La nitrofurantoína muestra la menor resistencia de los uropatógenos estudiados, podría prescribirse como tratamiento inicial en pacientes con cuadros de repetición o con tratamiento fallido previo.
5. La administración conjunta de trimetoprima con sulfametoxazol demuestra baja resistencia, se encuentra en presentación oral y es un buen prospecto de tratamiento contra el primer cuadro de infección de vías urinarias no complicada y con

buena sensibilidad de los uropatógenos grampositivos.

6. La ampicilina con ácido clavulánico es buen tratamiento contra uropatógenos gramnegativos y puede prescribirse como terapia de primera línea.
7. Los antibióticos pertenecientes al grupo de las quinolonas tienen resistencia bacteriana mayor al 50%, además de aumento estadísticamente significativo de dicha resistencia, por lo que se sugiere que su administración se reserve a pacientes intrahospitalarios o con antibiogramas que demuestren sensibilidad.
8. Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones demuestran un grado intermedio de resistencia y se sugiere evitar su administración cuando se sospeche infección por bacterias grampositivas.
9. Los aminoglucósidos tienen bajo índice de resistencia antimicrobiana; sin embargo, su administración es parenteral, por lo que pueden prescribirse como terapia de segunda línea o en pacientes con antecedentes de tratamientos fallidos, infecciones urinarias de repetición o comorbilidades que aumentan el riesgo de urosepsis.
10. Se extiende la importancia del registro de urocultivos no solo en pacientes con infecciones urinarias de repetición, complicadas o con fallos de tratamiento, sino para mantener un registro local de los uropatógenos más frecuentes y los patrones de resistencia antimicrobiana de la población atendida.

## REFERENCIAS

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Eur Assoc Urol 2010. Disponible en <http://uroweb.org/wp-content/uploads/17-GUIA-CLINICASOBRE-LAS-INFECCIONES-UROLOGICAS.pdf>.
2. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. Infectio 2013; 17 (3): 122-135. doi. 10.1016/S0123-9392(13)70719-7.
3. Castrillón JD, Machado JE, Gómez S, Gómez M, et al. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. Infectio 2019; 23(1): 45-51.
4. Soto G, Moreno L, Pahua D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (Mex) 2016; 59 (6) 8-22.
5. Páramo F, Tovar A, Rendón M. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. Med Int Méx 2015; 31 (1): 34-40.
6. Villalobos-Ayala JL. Urinary tract infection etiology and antimicrobial sensitivity in a Mexican hospital from 2010 to 2015. Rev Mex Urol 2017; 77: 97-105. <https://doi.org/10.48193/rmu.v77i2.14>.
7. Picazo JJ, editor. La infección urinaria 2002. SEIMC. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap14.pdf>.
8. Bertoni G, Guerrini MG, Calmagg A, Barberis F, et al. Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. Medicina (Buenos Aires) 2017; 304-308.
9. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 407-13. doi. 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012.
10. Lindsay N. Uncomplicated urinary tract infections in adults. Urol Clin North Am 2008; 35: 1-12. doi. 10.1016/j.ucl.2007.09.004.
11. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. Aust Fam Physician 2010; 39: 295-8.
12. Aparicio A, Rodríguez S, Tobar V, Iregui JD, et al. Frecuencia reportada de infección de vías urinarias no complicada en mujeres universitarias. Urol Colomb 2010; XIX: 31-37.
13. Ruiz CY. Resistencia antimicrobiana de *E. coli* aisladas de urocultivos en pacientes ambulatorios. Obtenido de Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. [http://repositorio.unne.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1731/RIUNNE\\_Trabajo\\_integrador\\_final\\_Ruiz\\_Cecilia\\_Yanina.pdf](http://repositorio.unne.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1731/RIUNNE_Trabajo_integrador_final_Ruiz_Cecilia_Yanina.pdf).
14. Gómez-Toscano V, Martínez-Orozco JA, Gonzalez-Lara MF, Matias-Juan NA, et al. 100 preguntas clave en resistencia a antibióticos. Permanyer, 2019.
15. Juárez PC, Acosta CV, Sandoval S, Gordillo P, et al. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. Salud Pública Méx 2007; 49: 330-336.



16. Chavolla A, González M, Ruiz O. Prevalencia de bacterias aisladas con resistencia antibiótica extendida en los cultivos de orina durante 8 años en un hospital de segundo nivel en México. *Rev Mex Urol* 2016; 76 (4): 213-217. <https://doi.org/10.1016/j.uromx.2016.04.003>.
17. Galindo M. Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de B-lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirido en la comunidad. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (1): 29-35. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>.
18. Ponce A, Rodríguez E, Mortín R, Cornejo DP, et al. Antimicrobial susceptibility of gramnegative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS ONE* 2018; 13 (6): 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198621>.
19. Jaimes AM, Solís E. Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos. *Med Int Méx* 2017; 33 (5): 605-611.
20. Garza-Montúfar ME, Treviño-Valdez PD, Garza-Salinas LH. Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018; 347-353.
21. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 10-17. doi. 10.1016/s0924-8579(02)00050-x.
22. World Health Organization-Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194. Revised January 2002. [Consultado 19 agosto 2006]. Disponible en: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html).
23. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategy priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): S139-S145. doi. 10.1093/clinids/24.supplement\_1.s139.
24. Oplustil CP, Nunes R, Mendes C, RESISTNET Group. Multicenter evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from clinical specimens in Brazil. RESISTNET Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 8-12. doi. 10.1590/s1413-86702001000100002.
25. Acosta CV, Juárez PC, Fernández PV. Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años. *Salud Pública Méx* 2016; 48: 446-452. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i4.8025>.
26. Trueba BS, Samper YM, Espinosa F, Casares MH, et al. (2014). Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Revista Cubana de Medicina* 2014; 53: 3-13.
27. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, et al; GREBO. Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 298-303. doi. 10.1016/j.eimc.2012.04.007.
28. Murillo-Rojas OA, Leal-Castro AL, Eslava-Schmalbach JH. Using antibiotics in urinary tract infection in a first level of attention health care unit in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006; 8: 170-81. doi. 10.1590/s0124-00642006000200005.
29. Barranco LC. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. *Salud Uninorte* 2007; 23 (1): 9-18.
30. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e102-e120. doi. 10.1093/cid/ciq257.
31. Echevarría-Zárate J, Sarmiento E, Osorio-Plengue F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Méd Peruana* 2006; 23 (1): 26-31.
32. Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, et al. What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 242-5. doi. 10.1007/s10096-003-0893-7.
33. Astete-La Madrid S, Flores-Fukuda F, Buckley-De Meritens A. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter* 2004; 17: 5-8.
34. Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Rev Salud Pública* 2012; 14 (4): 710-719.
35. Galas M. Optimización de las pruebas de sensibilidad de los agentes etiológicos de infecciones ambulatorias. En: XVI Jornadas Argentinas de Microbiología y III Congreso Bioquímico del Litoral. Santa Fe, 2015 Agosto 5-7.
36. Whonet Argentina. [en línea] Protocolo WHONET consensuado. Agosto de 2014. [Consulta: 12 de diciembre de 2017] Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wpcontent/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-agosto-2014-FINAL-2.pdf>.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4089>

## Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano

### Clinical characteristics of type 2 diabetic patients with severe hypoglycemia from a Venezuelan hospital.

Juan Salazar-Vilchez,<sup>1,2</sup> Yusty Carbonell,<sup>1</sup> Soledad Briceño,<sup>1</sup> Isabel Borges,<sup>1</sup> Roberto Añez<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Caracterizar los factores asociados con hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, transversal, no experimental con un muestreo probabilístico en pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico de hipoglucemia grave, ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur del municipio Maracaibo, Venezuela, de diciembre de 2017 a julio de 2018. Se utilizó un cuestionario para identificar los potenciales factores sociodemográficos, clínicos o farmacológicos implicados, causas nutricionales, patológicas o farmacológicas desencadenantes y complicaciones intrahospitalarias ocurridas durante el tratamiento.

**RESULTADOS:** De los 106 sujetos con hipoglucemia grave, el 51.9% eran mujeres y el promedio general de edad fue de  $66.5 \pm 10$  años. El 91.5% de los sujetos recibía monoterapia como tratamiento antidiabético, las sulfonilureas fueron las más frecuentes con 84%, especialmente glibenclamida. La omisión reciente de alimentos fue la causa desencadenante con mayor porcentaje (65.1%) y la encefalopatía hipoglucémica la complicación aguda más prevalente (16%), la mortalidad general fue del 15.1%. Los principales factores clínicos asociados con complicaciones intrahospitalarias fueron las comorbilidades ( $p < 0.01$ ) y con mortalidad las complicaciones agudas ( $p < 0.01$ ).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 fue elevada, dependiente de la importante administración de sulfonilureas y otras características que denotan falta de individualización del manejo terapéutico de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Hipoglucemia; diabetes mellitus; complicaciones; antidiabético.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To characterize the factors associated with severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive, cross-sectional, non-experimental investigation was carried out with a probabilistic sampling in type 2 diabetic patients with severe hypoglycaemia diagnosis, admitted to the internal medicine service of the Hospital General del Sur from Maracaibo city, Venezuela, from December 2017 to July 2018. A questionnaire to identify the potential sociodemographic, clinical or pharmacological factors involved, nutritional, clinical, pharmacological triggering causes and in-hospital complications presented during its management was used.

**RESULTS:** Of the 106 patients with hypoglycaemia, 51.9% were women and the overall age was  $66.5 \pm 10$  years; 91.5% received monotherapy as antidiabetic treatment,

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Recibido: 21 de marzo 2020

Aceptado: 22 de noviembre 2020

#### Correspondencia

Juan Salazar Vilchez  
Juanjsv18@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Salazar-Vilchez, Carbonell Y, Briceño S, Borges I, Añez R. Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 506-519.





being the sulfonylureas the most frequent with 84% especially glibenclamide. The recent omission of food was the triggering cause with the highest percentage (65.1%) and hypoglycemic encephalopathy the most prevalent acute complication (16%), evidencing up to 15.1% general mortality. The main factors associated with in-hospital complications were the presence of comorbidities ( $p < 0.01$ ) and with mortality, acute complications ( $p < 0.01$ ).

**CONCLUSIONS:** There is a high prevalence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus, sulfonylureas are the main conditioning factor and other characteristics that indicate lack of individualization of therapeutic management in these patients.

**KEYWORDS:** Hypoglycemia; Diabetes mellitus; Complications; Antidiabetic.

## ANTECEDENTES

En la actualidad se sabe que la diabetes mellitus tipo 2 constituye un trastorno metabólico heterogéneo con factores de riesgo genéticos y medioambientales implicados en su aparición, que afecta a más de 415 millones de personas en todo el mundo, según datos de la Federación Internacional de Diabetes.<sup>1</sup> Desde 1980 la prevalencia se ha incrementado del 4.7 al 8.5% en la población adulta, los países en vías de desarrollo muestran mayor proporción de muertes relacionadas con esta enfermedad.<sup>2</sup>

El perfil de complicaciones de la diabetes mellitus 2 es muy amplio, con alteraciones propias de la exposición crónica a la hiperglucemia que, de forma general, se clasifican en complicaciones macrovasculares (eventos coronarios y cerebrovasculares) y microvasculares (retinopatía, neuropatía y enfermedad renal diabética);<sup>3</sup> así como trastornos que cursan de forma aguda que abarcan cuadros clínicos caracterizados por hiperglucemia (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetósico) e hipoglucemia.<sup>4</sup> Esta última se ha relacionado con el tratamiento farmacológico y los costos de su manejo repre-

sentan un importante problema en diferentes sistemas de salud pública en todo el mundo.<sup>5</sup>

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la hipoglucemia representa una de las principales limitantes en el tratamiento del paciente diabético,<sup>6</sup> así como un indicador de buenas prácticas en su tratamiento.<sup>7</sup> En este sentido, durante varios años diversos grupos de investigación han intentado unificar criterios para definir de manera sistemática esta complicación, pero en 2013 varios miembros de la ADA y de la Sociedad Endocrina plantearon que una concentración plasmática menor o igual a 70 mg/dL ( $\leq 3.9$  mmol/L) podría usarse como punto de corte para definir un episodio de hipoglucemia, asimismo se sugieren varios términos de utilidad para el clínico, como: hipoglucemia severa, hipoglucemia sintomática documentada, hipoglucemia sintomática, hipoglucemia sintomática probable y pseudohipoglucemia.<sup>8</sup> No obstante, en las guías de diagnóstico y manejo más actuales las concentraciones séricas de glucemia  $\leq 70$  mg/dL se definen como un valor de alerta para iniciar tratamiento con carbohidratos de acción rápida y ajustar la terapia hipoglucemiante, mientras que un valor  $\leq 54$  mg/dL

representa una hipoglucemia clínicamente significativa; finalmente, esta guía plantea a la hipoglucemia grave como cualquier cuadro de hipoglucemia que ocasione deterioro cognitivo y amerite asistencia para su recuperación, independientemente del valor plasmático.<sup>6</sup>

Diversos reportes han demostrado que los pacientes expuestos a eventos de hipoglucemia, sean ocasionados por la administración de hipoglucemiantes orales o insulina tienen menor calidad de vida,<sup>9</sup> afectación de la productividad,<sup>10</sup> mayor temor y ansiedad que afectan el apego al tratamiento farmacológico<sup>11</sup> y alta tasa de incidencia de diferentes complicaciones a largo plazo que incluyen mortalidad, especialmente de origen cardiovascular.<sup>12</sup>

Sin embargo, en nuestra localidad no se encontraron estudios que analicen la frecuencia de esta complicación y el efecto epidemiológico que genera en el manejo del paciente diabético. Tampoco existen reportes de los principales factores asociados con su aparición, pese a las grandes dificultades que sufre nuestro país en materia de salud.<sup>13</sup> Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue caracterizar epidemiológicamente los pacientes con diabetes mellitus 2 que tuvieron un episodio de hipoglucemia grave evaluados en un hospital de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo y transversal con un diseño no experimental en todos los pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico de hipoglucemia grave, ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur del Municipio Maracaibo del estado Zulia, durante el periodo de diciembre de 2017 a julio de 2018. La selección de la muestra de este estudio se realizó a través de un muestreo no probabilístico consecutivo con los sujetos que cumplieran los

siguientes criterios: pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años, con antecedente personal de diabetes mellitus 2, ingresados con el diagnóstico de hipoglucemia grave, cuyo tratamiento incluyera hipoglucemiantes orales (solos o en combinación) o la administración de insulínoterapia, cuya estancia hospitalaria fuera la primera debido a esta causa y que aceptaran participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes que no desearan participar o que tuvieran alguna discapacidad para firmar el consentimiento informado, la muestra final estuvo conformada por 106 pacientes.

## Evaluación de los pacientes

A cada paciente seleccionado se le explicó detalladamente el estudio que se llevaría a cabo y la finalidad del mismo, posteriormente se solicitó su consentimiento informado para participar en la investigación y, una vez aprobada la inclusión en el estudio, se les realizó una historia clínica donde se evaluaron variables como: sexo, edad, estado educativo, fármacos consumidos, concentraciones de glucosa plasmática iniciales (en el domicilio o en el servicio de urgencias), medicamentos administrados para tratar la diabetes y otras enfermedades, consumo de alcohol (24 horas previas al evento), omisión de la ingesta de alimentos (24 horas previas al evento), aumento en la práctica de actividad física reciente (24 horas previas al evento), existencia de un cuadro infeccioso (durante los últimos 7 días), aumento reciente de la dosis farmacológica del antidiabético (durante los últimos 7 días), tiempo con el diagnóstico de diabetes mellitus 2 y nivel de conciencia medido a través de la escala de Glasgow o escala semiológica del estado de conciencia. Asimismo, se obtuvo la información relacionada con el antecedente personal de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus 2, como: enfermedad renal diabética, neuropatía diabética, pie diabético, enfermedad cardiovascular (reportados como antecedentes personales)



y de comorbilidades, como enfermedad hepática crónica, cáncer de causa precisada, demencia (diagnosticados previamente) y polifarmacia (definida como el consumo de cinco o más medicamentos de forma simultánea).<sup>14</sup> Además de la aparición de complicaciones intrahospitalarias, debidas al episodio de hipoglucemia o asociadas con los cuadros clínicos que ya tiene el paciente, como insuficiencia cardiaca aguda según los criterios clínicos planteados por la Sociedad Europea de Cardiología,<sup>15</sup> arritmias *de novo* (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), mortalidad por cualquier causa y tiempo de evolución intrahospitalaria.

Para la detección de posibles arritmias durante el curso intrahospitalario se realizó un electrocardiograma estándar (1 mV = 10 mm, a 25 mm/seg) de 12 derivaciones en todos los pacientes ingresados, con un equipo COMBIOMED Cardiocid BB®.

### Análisis de laboratorio

A cada paciente se le extrajeron de la región antecubital con una jeringa desechable 5 mL de sangre, recolectada en tubo seco (sin anticoagulante), para la determinación de las cifras de glucemia se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de glucosa oxidasa (Sigma, Estados Unidos). La hipoglucemia grave se definió como el evento que requiriera la ayuda de otra persona para la administración activa de carbohidratos, glucagón o la aplicación de medidas que corrigieran las concentraciones de glucemia plasmática en pacientes con síntomas compatibles, incluso si estos valores no eran determinados inicialmente, pero hubo mejoría tras la recuperación de los mismos.<sup>8</sup>

### Prueba piloto

Para comprobar la utilidad y pertinencia de los datos de la hoja de registro, se realizó una prueba

piloto que consistió en seleccionar al azar a 15 pacientes con el mismo diagnóstico y características que no se incluyeron en los cálculos finales. Con base en los datos obtenidos, se modificaron o agregaron las variables:

- Antecedente personal de hipertensión: (No/sí). Tipo de antihipertensivo: (bloqueadores de receptor de angiotensina [BRA]/inhibidores de enzima convertidora de angiotensina [IECA]/calcioantagonistas/diuréticos).
- En la variable comorbilidades se agregaron las categorías: Ninguna - insuficiencia cardiaca crónica - fibrilación auricular.
- En la variable complicaciones se agregaron las categorías: Ninguna - encefalopatía hipoglucémica - infección respiratoria baja.

### Análisis estadístico

Una vez recolectada la información se diseñó una hoja de tabulación de datos, para facilitar el vaciado de los mismos. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, otros en cifras absolutas y porcentajes, se utilizó la prueba de t de Student para establecer las diferencias significativas entre las variables continuas (dos grupos) y la prueba  $\chi^2$  para variables categóricas, el nivel alfa se fijó en 0.05. Todos los análisis se realizaron mediante el uso del programa estadístico SPSS versión 20 para Windows (Chicago, IL).

### RESULTADOS

Se evaluaron 106 pacientes, el 51.9% (n = 55) eran mujeres, con promedio general de edad de  $66.5 \pm 10$  años. La distribución de sujetos en la población general y según el sexo se muestra en el **Cuadro 1**, con mayor porcentaje de pacientes en el grupo etario de 60 a 70 años (37.7%;

**Cuadro 1.** Características generales de la muestra estudiada

	Mujeres		Hombres		Total	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
<b>Grupo etario (años)</b>						
< 60	14	25.5	15	29.4	29	27.4
60-70	22	40.0	18	35.3	40	37.7
> 70	19	34.5	18	35.3	37	34.9
<b>Grado educativo</b>						
Analfabeta	5	9.1	4	7.8	9	8.5
Primaria	27	49.1	19	37.3	46	43.4
Secundaria	13	23.6	15	29.4	28	26.4
Universitaria	10	18.2	13	25.5	23	21.7
<b>Hipertensión arterial*</b>						
No	29	52.7%	18	35.3	47	44.3
Sí	26	47.3%	33	64.7	59	55.7
Edad (años), media ± DE	65.9 ± 10.3		67.1 ± 9.9		66.5 ± 10	
Total	55	51.9	51	48.1	106	100

DE: desviación estándar.

\* Antecedente personal.

n = 40), con educación primaria (43.4%; n = 46) y la frecuencia de antecedente de hipertensión arterial fue del 55.7% (n = 59).

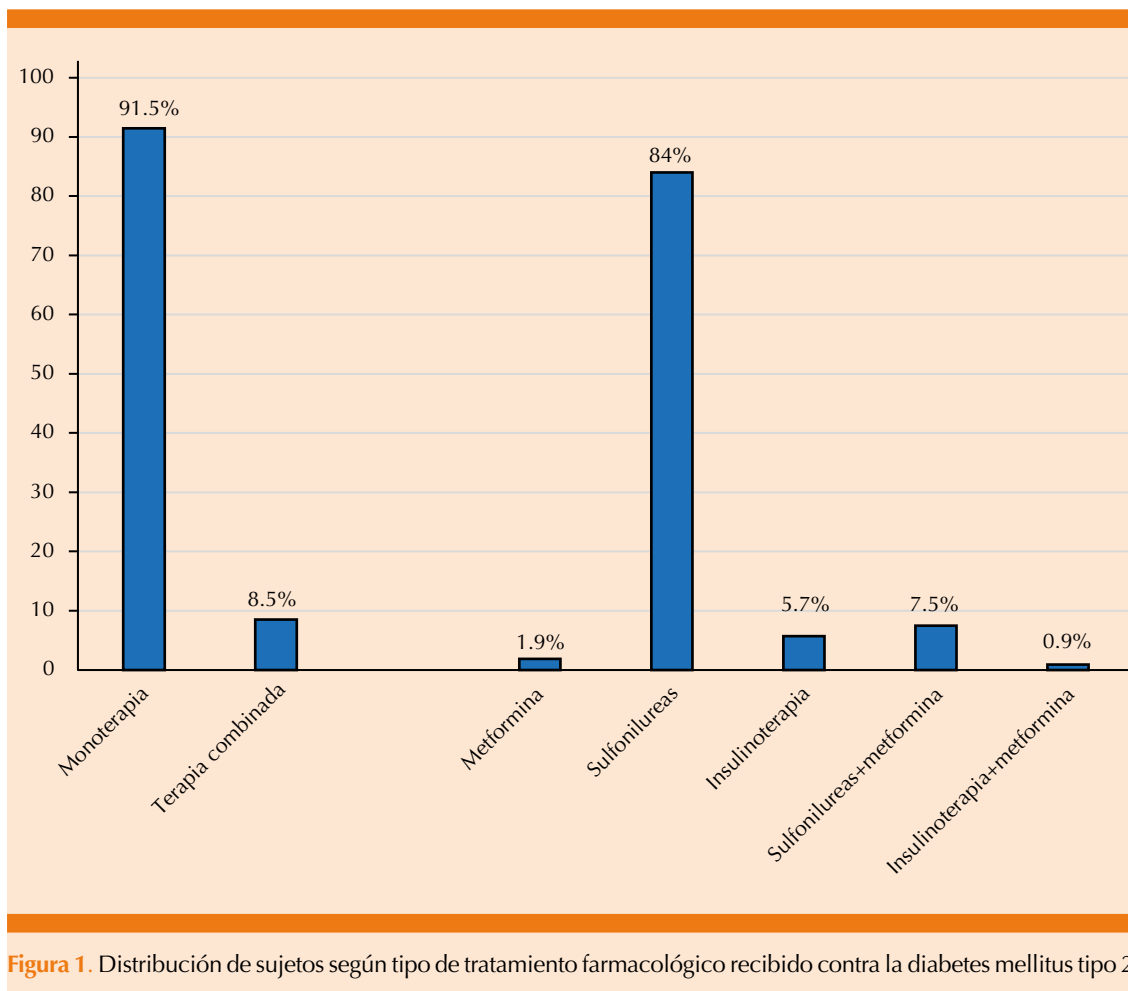
La **Figura 1** muestra que la mayoría de los sujetos recibía monoterapia como tratamiento antidiabético (91.5%; n = 97) y de los fármacos prescritos las sulfonilureas fueron los más frecuentes con 84% (n = 89), seguidas de metformina más sulfonilureas con 7.5% (n = 8). En cuanto a los medicamentos prescritos contra las principales comorbilidades los β-bloqueadores (34%; n = 36) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (31.3%; n = 33) fueron los más frecuentes. **Figura 2**

Entre las características clínicas, el promedio de tiempo con diabetes mellitus 2 fue de 14 ± 9 años, la glucemia al ingreso fue de 37.1 ± 12.7 mg/dL y 12 puntos en la escala de coma de Glasgow; en las complicaciones crónicas asociadas con

la diabetes mellitus 2 la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular fueron las más frecuentes con 68.9 y 40.6%, respectivamente, mientras que la comorbilidad más prevalente fue la insuficiencia cardíaca crónica. **Cuadro 2**

Entre las causas desencadenantes del episodio de hipoglucemia grave la omisión reciente de alimentos fue la más frecuente con 65.1% seguida de un cuadro infeccioso actual con 25.5% (**Figura 3**). La encefalopatía hipoglucémica fue la complicación aguda con mayor porcentaje (16%), mientras que el promedio de días de evolución intrahospitalaria fue de 3 ± 2 y un 15.1% de los sujetos falleció durante la misma. **Cuadro 3**

El promedio de edad, tiempo con diabetes mellitus 2 y días de evolución intrahospitalaria fueron superiores en los sujetos que tuvieron complicaciones o que fallecieron, mientras que



**Figura 1.** Distribución de sujetos según tipo de tratamiento farmacológico recibido contra la diabetes mellitus tipo 2.

el promedio de glucemia al ingreso y la escala de coma de Glasgow fueron significativamente menores. **Cuadro 4**

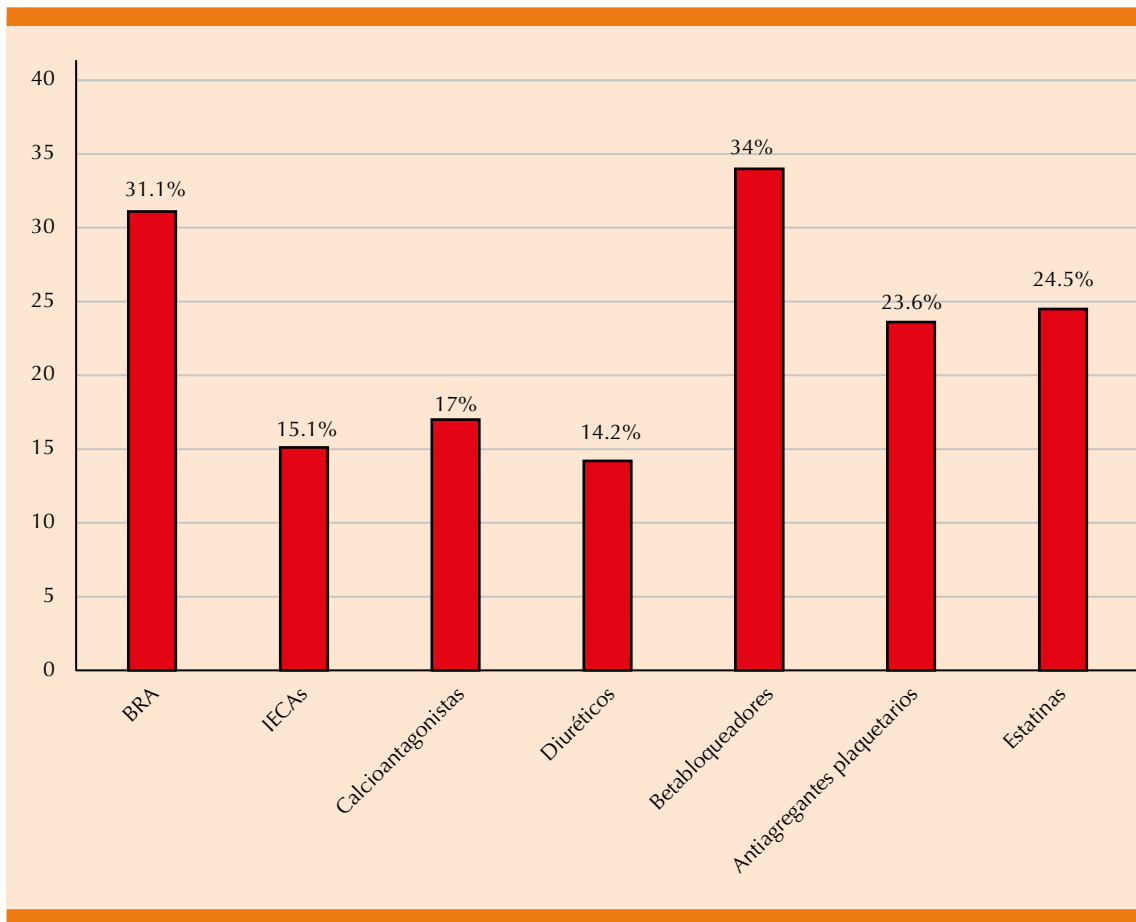
En cuanto a los factores asociados con complicaciones agudas, los principales fueron la existencia de comorbilidades, especialmente insuficiencia cardíaca crónica y demencia  $\chi^2 = 46.6$  ( $p < 0.01$ ), seguida del valor de glucemia al ingreso hospitalario; mientras que entre los factores más importantes asociados con mortalidad destacaron las complicaciones agudas  $\chi^2 = 63.11$  ( $p < 0.01$ ), especialmente encefalopatía hipoglucémica y comorbilidades,

como demencia, polifarmacia e insuficiencia cardíaca. **Cuadros 5 y 6**

## DISCUSIÓN

La hipoglucemia es una complicación del tratamiento contra la diabetes mellitus potencialmente prevenible y que genera importantes dificultades en el apego al tratamiento y al control metabólico en este grupo de pacientes, por lo que su análisis es de gran interés por las diferentes consecuencias que ocasiona epidemiológica y fisiopatológicamente en el diabético.





**Figura 2.** Distribución de sujetos según tipo de tratamiento farmacológico recibido contra comorbilidades. BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina.

En nuestro estudio el predominio de los episodios de hipoglucemia grave en pacientes del sexo femenino, con promedio de edad de aproximadamente 67 años y nivel educativo inicial, muestra diferencias con los resultados reportados por Mantovani y su grupo en un reporte italiano realizado en tres centros hospitalarios, quienes observaron un promedio de edad superior ( $75 \pm 13$  años) y predominio del sexo masculino (54%).<sup>16</sup> Por su parte, nuestro promedio de edad se asemeja al planteado por Gallegos-Lemos y su grupo,<sup>17</sup> quienes en un estudio observacional descriptivo efectuado en pacientes atendidos en la seguridad social del Ecuador mostró mayor porcentaje de sujetos

a partir de los 50 años ( $> 45\%$ ), pero también mayor incidencia en hombres.

Al evaluar los fármacos administrados para tratar la diabetes mellitus 2 destaca la alta de frecuencia de sulfonilureas como monoterapia en la aparición de los episodios de hipoglucemia grave, seguidas de la administración de insulino terapia. Esto concuerda con la mayor parte de los reportes en la bibliografía que sitúan a esta clase de antidiabéticos orales como los más asociados con hipoglucemia debido a su mecanismo de acción,<sup>18</sup> coincidiendo parcialmente con los hallazgos en la población ecuatoriana, donde la combinación

**Cuadro 2.** Características clínicas, complicaciones crónicas y comorbilidades de la muestra estudiada

	Mujeres		Hombres		Total	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
<b>Complicaciones*</b>						
Enfermedad renal	39	70.9	34	66.7	73	68.9
Neuropatía	7	12.7	14	27.5	21	19.8
Pie diabético	4	7.3	8	15.7	12	11.3
Enfermedad cardiovascular	19	34.5	24	47.1	43	40.6
Enfermedad cerebrovascular	7	12.7	6	11.8	13	12.3
<b>Comorbilidades*</b>						
Ninguna	40	72.7	27	52.9	67	63.2
Insuficiencia cardíaca crónica	7	12.7	15	29.4	22	20.8
Enfermedad hepática	1	1.8	0	0.0	1	0.9
Demencia	2	3.6	3	5.9	5	4.7
Cáncer	0	0.0	1	2.0	1	0.9
Polifarmacia	2	3.6	2	3.9	4	3.8
Fibrilación auricular	3	5.5	3	5.9	6	5.7
Años con diabetes mellitus 2, media ± DE	13 ± 9		15 ± 9		14 ± 9	
Glucemia al ingreso, media ± DE	36.7 ± 12.3		37.5 ± 13.3		37.1 ± 12.7	
Escala coma de Glasgow, media ± DE	12 ± 2		12 ± 2		12 ± 2	

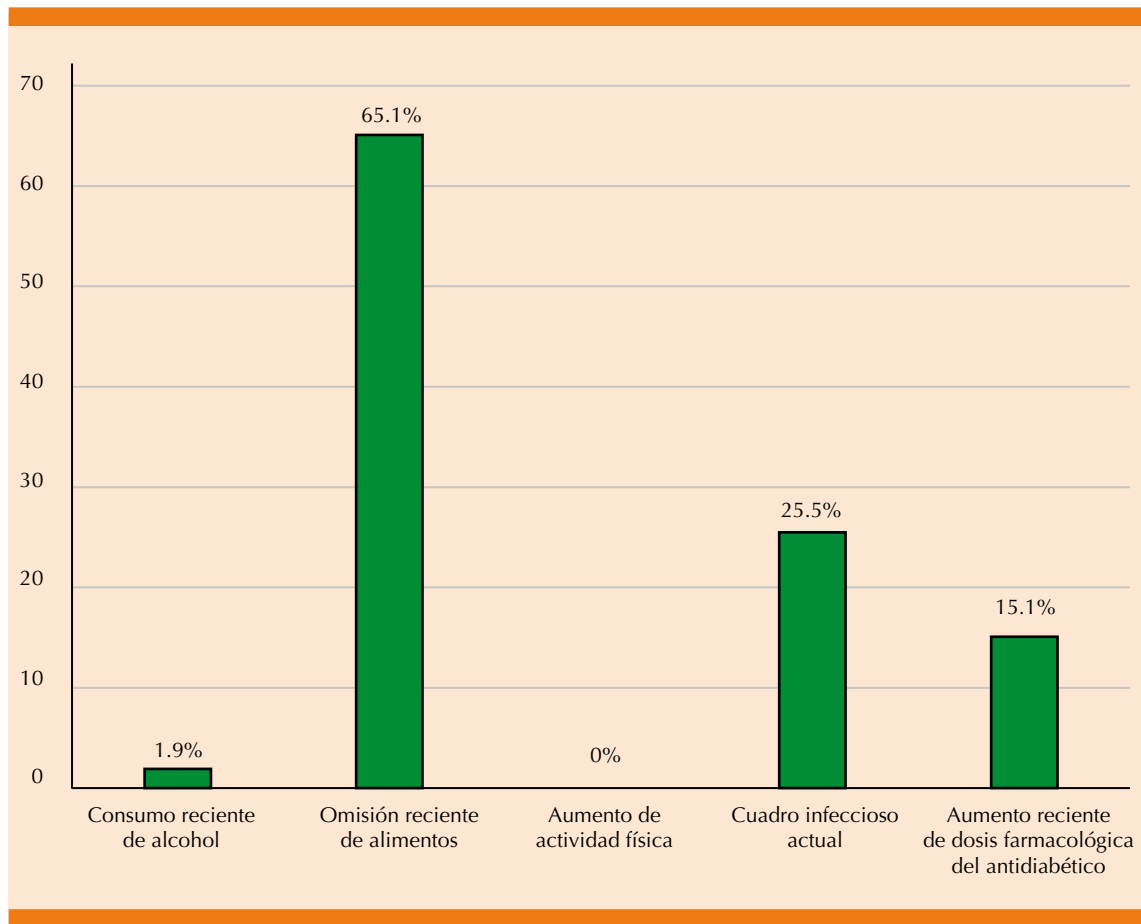
DE: desviación estándar.

\* Antecedente personal.

farmacológica metformina-insulina causó la mayor incidencia de hipoglucemia (35.3%) asociado posiblemente con una alta proporción de sujetos mayores de 64 años y la mayor frecuencia de complicaciones microvasculares; mientras que en el reporte italiano la insulina se ubicó como la terapia más prevalente entre los sujetos con hipoglucemia (34.9%); el comportamiento puede estar influido por la capacidad de adquisición de medicamentos en el contexto socioeconómico actual de nuestra ciudad o, incluso, nuestro país, cuestión que se hace más notoria al observar que la sulfonilurea más prescrita en este grupo de pacientes en monoterapia y en terapia combinada fue la glibenclamida, es importante resaltar que los altos costos de los fármacos antidiabéticos en nuestra ciudad obligan al paciente diabético a

recurrir al sistema público de salud donde el único antidiabético disponible es éste.

En este sentido, Pilemann-Lyberg y colaboradores,<sup>19</sup> en un grupo de sujetos diabéticos daneses, encontraron que la glimepirida fue el fármaco más consumido previo a la hospitalización (73%) y el fármaco más prescrito en la capital de Dinamarca durante el mismo periodo (67%); por tanto, los aspectos socioeconómicos y la disponibilidad de recursos para adquirir el tratamiento farmacológico son de suma relevancia en esta clase de complicaciones. Sin embargo, pese a que las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud acerca de la terapia farmacológica para los pacientes con diabetes mellitus 2 en zonas de bajos recursos económicos, incluye la administración de



**Figura 3.** Principales causas desencadenantes del episodio de hipoglucemia grave.

metformina, sulfonilureas e insulina humana de acuerdo con el logro o no de los objetivos glucémicos;<sup>20</sup> existe un creciente cuerpo de evidencia que no solo demuestra el mayor riesgo de episodios hipoglucémicos con estas dos últimas terapias, sino, incluso, mayor riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>21</sup> Por ende, su indicación debe individualizarse de acuerdo con las características clínicas de cada paciente y no debe ser generalizada como única alternativa ante la falta de disponibilidad de otros fármacos, sin que el paciente esté consciente de sus complicaciones.

De igual manera, dentro del perfil de comorbilidades la alta frecuencia de hipertensión arterial,

enfermedad renal y enfermedad cardiovascular; similar a lo mostrado en la población italiana,<sup>16</sup> demuestra que la terapia con sulfonilureas no debió haber sido la primera elección farmacológica en estos pacientes, y que el manejo de la diabetes mellitus 2 en nuestro contexto es más complejo de lo que recomiendan las guías internacionales.<sup>20</sup> Además de los aspectos patológicos, existen causas desencadenantes que también son importantes de abordar desde el punto de vista educativo en el paciente diabético, el alto porcentaje de omisión reciente de alimentos se asemeja a los hallazgos en la población danesa (35%)<sup>19</sup> y, al igual que la disponibilidad de fármacos, estos desencadenantes también podrían

**Cuadro 3.** Distribución de sujetos según complicaciones agudas en la muestra estudiada

	Mujeres		Hombres		Total	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
<b>Complicaciones agudas</b>						
Ninguna	34	61.8	31	60.8	65	61.3
Insuficiencia cardiaca aguda	7	12.7	9	17.6	16	15.1
Arritmias	4	7.3	3	5.9	7	6.6
Encefalopatía hipoglucémica	9	16.4	8	15.7	17	16
Infección respiratoria baja	1	1.8	0	0.0	1	0.9
<b>Mortalidad</b>						
No	48	87.3	42	82.4	90	84.9
Sí	7	12.7	9	17.6	16	15.1
<b>Días de estancia intrahospitalaria, media ± DE</b>	3 ± 2		3 ± 3		3 ± 2	

DE: desviación estándar.

**Cuadro 4.** Características clínicas según complicaciones y mortalidad

	Complicaciones			Mortalidad		
	No	Sí	p*	No	Sí	p*
	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	62.6 ± 8.6	72.7 ± 9.2	< 0.01	64.7 ± 9.5	76.8 ± 6.9	< 0.01
Años con diabetes mellitus 2	10 ± 7	21 ± 7	< 0.01	13 ± 9	23 ± 6	< 0.01
Glucemia al ingreso	41.1 ± 11.7	30.7 ± 11.8	< 0.01	38.6 ± 12.2	28.7 ± 12.8	< 0.01
Escala de coma de Glasgow	13 ± 2	11 ± 3	< 0.01	13 ± 2	9 ± 2	< 0.01
Días de evolución intrahospitalaria	2 ± 1	5 ± 3	< 0.01	2 ± 2	5 ± 4	< 0.01

\* Prueba t de Student.

estar influenciados por los aspectos socioeconómicos del afectado y constituyen determinantes sociales de salud. No obstante, los aspectos educativos no solo incluyen al paciente, sino también al médico que prescribe los fármacos, ya que más del 10% de los sujetos con aumento reciente de la dosis del antidiabético tuvieron omisión de la ingesta de alimentos.

En relación con las complicaciones y mortalidad intrahospitalaria, la alta frecuencia observada fue superior a la mostrada en el estudio italiano donde solo un 2.7% de los pacientes con

hipoglucemia y diabetes mellitus 2 fallecieron.<sup>16</sup> Son pocos los estudios que evalúan los factores asociados con las complicaciones y mortalidad intrahospitalaria, algunos se enfocan únicamente en los factores relacionados con la admisión hospitalaria desde el departamento de urgencias. La identificación de estos factores es importante porque permitiría establecer qué pacientes tendrían peor pronóstico ante un episodio de hipoglucemia grave y, por ende, ser más cuidadosos en la indicación de cierto tratamiento farmacológico, menos rigurosos en la meta glucémica y más intensivos en el



**Cuadro 5.** Factores asociados con complicaciones agudas

	Complicaciones agudas				$\chi^2$ (p)**
	Sin complicaciones		Con complicaciones		
	Núm.	%	Núm.	%	
<b>Grupos etarios (años)</b>					21.9 (< 0.01)
< 60	25	38.5	4	9.8	
60-70	28	43.1	12	29.3	
> 70	12	18.5	25	61.0	
<b>Tiempo con diabetes mellitus 2</b>					22.4 (< 0.01)
< 10 años	34	52.3	3	7.3	
≥ 10 años	31	47.7	38	92.7	
<b>Glucemia al ingreso</b>					20.9 (< 0.01)
< 35 mg/dL	18	27.7	30	73.2	
≥ 35 mg/dL	47	72.3	11	26.8	
<b>Enfermedad renal</b>					11.2 (< 0.01)
No	28	43.1	5	12.2	
Sí	37	56.9	36	87.8	
<b>Enfermedad cardiovascular</b>					21.3 (< 0.01)
No	50	76.9	13	31.7	
Sí	15	23.1	28	68.3	
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>					9.1 (< 0.01)
No	62	95.4	31	75.6	
Sí	3	4.6	10	24.4	
<b>Comorbilidades*</b>					46.6 (< 0.01)
Ninguna	57	87.7	10	24.4	
Insuficiencia cardíaca crónica	7	10.8	15	36.6	
Enfermedad hepática	0	0.0	1	2.4	
Demencia	1	1.5	4	9.8	
Cáncer	0	0.0	1	2.4	
Polifarmacia	0	0.0	4	9.8	
Fibrilación auricular	0	0.0	6	14.6	

\* Antecedente personal. \*\* Prueba  $\chi^2$ .

manejo de la urgencia. Las complicaciones agudas intrahospitalarias observadas pueden considerarse predictores de peor pronóstico; además de relacionarse con mayor mortalidad por cualquier causa.

Por último, es de suma relevancia insistir en la cantidad de casos de hipoglucemia grave observados, considerando el corto periodo evaluado y que se trató de un análisis de un solo centro asistencial, aspectos a tomar en cuenta en futuras

**Cuadro 6.** Factores asociados con mortalidad intrahospitalaria

	Mortalidad intrahospitalaria				$\chi^2$ (p)**
	No		Sí		
	Núm.	%	Núm.	%	
<b>Grupos etarios (años)</b>					18.6 (< 0.01)
< 60	29	32.2	0	0.0	
60-70	37	41.1	3	18.8	
> 70	24	26.7	13	81.3	
<b>Tiempo con diabetes mellitus 2</b>					10.1 (< 0.01)
< 10 años	37	41.1	0	0.0	
≥ 10 años	53	58.9	16	100.0	
<b>Glucemia al ingreso</b>					9.8 (< 0.01)
< 35 mg/dL	35	38.9	13	81.3	
≥ 35 mg/dL	55	61.1	3	18.8	
<b>Comorbilidades*</b>					37.8 (< 0.01)
Ninguna	63	70.0	4	25.0	
Insuficiencia cardíaca crónica	19	21.1	3	18.8	
Enfermedad hepática	1	1.1	0	0.0	
Demencia	1	1.1	4	25.0	
Cáncer	0	0.0	1	6.3	
Polifarmacia	1	1.1	3	18.8	
Fibrilación auricular	5	5.6	1	6.3	
<b>Complicaciones agudas</b>					63.1 (< 0.01)
Ninguna	65	72.2	0	0.0	
Insuficiencia cardíaca aguda	13	14.4	3	18.8	
Arritmias	7	7.8	0	0.0	
Encefalopatía hipoglucémica	4	4.4	13	81.3	
Infección respiratoria baja	1	1.1	0	0.0	

\* Antecedente personal. \*\* Prueba  $\chi^2$ .

investigaciones que abarquen un análisis epidemiológico de incidencia que permita comparar de manera más específica los resultados con los de otros reportes; asimismo, otra limitación es la falta de evaluación de los valores de creatinina sérica al ingreso hospitalario, de los costos o gastos que generan estos eventos en el sistema de salud pública, así como las complicaciones a largo plazo que permitan determinar el efecto desde el punto de vista cognitivo y cardiovascular.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se evaluaron 106 casos de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 en un periodo de 8 meses en un solo centro hospitalario, con promedio de edad de 67 años y predominio de afectados del sexo femenino. El 91.5% de los afectados recibía agentes antidiabéticos en monoterapia, las sulfonilureas fueron la familia farmacológica más prevalente, específicamente

la glibenclamida. Los principales factores asociados con peor pronóstico intrahospitalario fueron la edad mayor de 70 años, 10 o más años de evolución de la diabetes mellitus 2, glucemia menor de 35 mg/dL al ingreso, complicaciones crónicas de la diabetes mellitus 2, como enfermedad renal, cardiovascular o cerebrovascular y otras comorbilidades.

Por ende, resulta de importancia resaltar en la comunidad médica de nuestra localidad la alta prevalencia de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2, especialmente los que consumen sulfonilureas, así como educar acerca de los factores principalmente implicados en la aparición de hipoglucemia grave en nuestra población especialmente los que se relacionan con complicaciones agudas y mortalidad. Asimismo, es necesario plantear a las autoridades encargadas del sistema de salud la necesidad de ampliar los grupos de fármacos antidiabéticos disponibles para personas de bajos recursos, ante las complicaciones obtenidas con las sulfonilureas y promover nuevas investigaciones que analicen la incidencia real, así como los costos en salud y las complicaciones a largo plazo de los episodios de hipoglucemia grave.

## REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. (2015) IDF Atlas (7th Ed.). Recuperado de: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. Recuperado de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).
3. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93 (1): 137-88.
4. American Diabetes Association. Acute and Chronic Complications. *Diabetes* 2014; 63 (Supplement 1): A103-A170.
5. Lyngsie PJ, Lopes S, Olsen J. Incidence and cost of hypoglycemic events requiring medical assistance in a hospital setting in Denmark. *J Comp Eff Res* 2016; 5 (3): 239-47. doi. 10.2217/cer.15.68
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S34-S45. <https://doi.org/10.2337/dc19-srev01>.
7. Rodriguez-Gutierrez R, Lipska KJ, McCoy RG, Ospina NS, et al. Hypoglycemia as an indicator of good diabetes care. *BMJ* 2016; 352: i1084. doi. 10.1136/bmj.i1084.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (5): 1845-59. <https://doi.org/10.2337/dc12-2480>.
9. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, et al. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 2014; 38 (1): 45-52. doi. 10.1016/j.jcjd.2013.09.001.
10. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (9): 1477-83. doi. 10.1185/030079905X61929.
11. Anderbro T, Gonder-Frederick L, Bolinder J, Lins PE, et al. Fear of hypoglycemia: relationship to hypoglycemic risk and psychological factors. *Acta Diabetol* 2015; 52 (3): 581-9. doi. 10.1007/s00592-014-0694-8.
12. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2016; 40 (3): 202-10. doi. 10.4093/dmj.2016.40.3.202.
13. Fraser B, Willer H. Venezuela: aid needed to ease health crisis. *Lancet* 2016; 388 (10048): 947-9. doi. 10.1016/S0140-6736(16)31523-9.
14. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23 (1): 34-43.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 37(27):2129-2200. doi. 10.1093/eurheartj/ehw128.
16. Mantovani A, Grani G, Chioma L, Vancieri G, et al. Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 5: 46-52. doi. 10.1016/j.jcte.2016.08.004.
17. Gallegos-Lemos D, Sánchez-Gómez, Cevallos W. Incidencia e importes asociados a las atenciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales en Ecuador. *Revista de la ALAD* 2015; 5 (1): 49-58.
18. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med* 2014; 127: S17-S24. doi. 10.1016/j.amjmed.2014.07.004.
19. Pilemann-Lyberg S, Thorsteinsson B, Snorgaard O, Zander M, et al. Severe hypoglycaemia during treatment with sul-



phonylureas in patients with type 2 diabetes in the Capital Region of Denmark. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110 (2): 202-7. doi. 10.1016/j.diabres.2015.09.006.

20. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the World Health Organization Guidelines on Second- and Third-Line Medicines and Type of Insulin for the Control of Blood

Glucose Levels in Nonpregnant Adults with Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2018; 169 (6): 394-397. doi. 10.7326/M18-1149.

21. O'Brien MJ, Karam S, Wallia A, Kang RH, et al. Association of second-line antidiabetic medications with cardiovascular events among insured adults with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2018;1(8): e186125. doi. 10.1001/jamanet-workopen.2018.6125.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4171>

## Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia

### Clinical and sociodemographic profile of Sjögren syndrome in a university hospital in Colombia.

Luis David Moreno-Useche,<sup>1,2</sup> Diego Alejandro Rangel-Rivera,<sup>1,2</sup> Karen Lorena Rangel-Rivera,<sup>1</sup> Jorge Mario Palmezano-Díaz,<sup>1,2</sup> Jenny Carolina Salazar-Flórez<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Analizar las manifestaciones clínicas y sociodemográficas en pacientes con síndrome de Sjögren que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal retrospectivo. La población de estudio la conformaron pacientes mayores de 13 años que ingresaron al Hospital Universitario de Santander entre 2012 y 2016. Se excluyeron los pacientes que no tenían una historia clínica completa y detallada.

**RESULTADOS:** Se analizaron 45 pacientes con síndrome de Sjögren, obteniéndose una prevalencia de 12 por cada 100,000 pacientes; 41 eran mujeres. El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 55.4 años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 48 meses. Todos los pacientes fueron captados del servicio de consulta externa. La xerostomía fue el hallazgo clínico más frecuente, seguido por ausencia de lago salival; con menor frecuencia se observó afectación ocular, mientras que solo 6 de 45 pacientes tuvieron fenómeno de Raynaud; 40 de 45 pacientes tenían una enfermedad sistémica, de éstos, 19 cumplían criterios para una segunda enfermedad autoinmunitaria; 14 casos tenían artritis reumatoide.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia del síndrome de Sjögren en nuestro estudio fue menor a la reportada en la bibliografía disponible, parámetros como el sexo se mantuvieron de acuerdo con lo descrito.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Sjögren; sicca; xerostomía.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To analyze the clinical and sociodemographic manifestations in patients with Sjögren syndrome who were treated at the University Hospital of Santander.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective cross-sectional descriptive study. The study population was integrated by patients older than 13 years who entered to University Hospital of Santander in Colombia from 2012 to 2016. Patients who did not have a complete and detailed medical history were excluded.

**RESULTS:** Were analyzed 45 patients with Sjögren syndrome, we got a prevalence of 12/100,000 patients; 41 were women. The average age in the cases was 55.4 years. The median of evolution time of the symptoms was of 48 months. All the patients were caught in the outpatient consultant. Xerostomia was the clinical manifestation most frequently found, followed by the absence of saliva lake; in lesser frequency the ophthalmic disease, while only 6 cases presented Raynaud's phenomenon; 40 out of 45 patients had another systemic disease, 19 of them had rheumatoid arthritis.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of Sjögren syndrome in our study was lesser than the current literature; the gender ratio remained similar to other studies.

**KEYWORDS:** Sjögren syndrome; Xerostomia; Sicca.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Recibido:** 17 de abril 2020

**Aceptado:** 4 de agosto 2020

#### Correspondencia

Diego Alejandro Rangel Rivera  
diegorangelrivera@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Moreno-Useche LD, Rangel-Rivera DA, Rangel-Rivera KL, Palmezano-Díaz JM, Salazar-Flórez JC. Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 520-528.





## ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo que afecta el aparato exocrino de las glándulas.<sup>1</sup> Es la segunda enfermedad autoinmunitaria crónica más frecuente, con incidencia de alrededor del 1%. Su diagnóstico depende de la manifestación de un conjunto de signos y síntomas que llevan a una vía común, el síndrome sicca, cuyas principales manifestaciones son xerostomía, xeroftalmia y xerodermia.<sup>1,2</sup> Las características clínicas se manifiestan con una variada frecuencia y con distinto grado de severidad entre pacientes; por ello los pacientes son subdiagnosticados o existe un lapso considerable entre el inicio de los síntomas y el correcto diagnóstico.

Se considera Sjögren primario cuando se evidencia claramente el síndrome sicca, en ausencia de otra enfermedad reumática o sistémica no reumática que pueda implicar la producción de fluidos y secreciones de las glándulas (principalmente salivares y lacrimales), junto con hallazgos serológicos e histopatológicos sugerentes.<sup>1</sup> Deben descartarse inicialmente condiciones fisiológicas que predispongan a la xerostomía y otros síntomas de sequedad, por ejemplo, hipoestrogenismo por el climaterio, administración de medicamentos anticolinérgicos, entre otros.<sup>1,3</sup> Está ampliamente descrita la poliautoinmunidad en el síndrome de Sjögren, lo que últimamente ha dirigido un amplio estudio para establecer una vía común en las enfermedades autoinmunitarias.<sup>4</sup>

Se ha propuesto distinguir el daño oftálmico en el síndrome de Sjögren de otras afecciones. Por ello, el término xeroftalmia se ha acuñado a los hallazgos oftálmicos patológicos derivados de la deficiencia de vitamina A. Mientras que la queratoconjuntivitis sicca debería usarse para describir el proceso fisiopatológico que envuelve al ojo por la falta de lubricación oftálmica,

que va desde la sensación de cuerpo extraño, fotopsia y visión borrosa hasta la laceración y ulterior úlcera corneal.<sup>5</sup> El anterior proceso lo describió el oftalmólogo danés Henrik Sjögren, quien además observó que tales hallazgos eran más frecuentes en mujeres en edad media con artropatías, siendo éste el origen del epónimo. No obstante, no fue el oftalmólogo quien hizo el primer acercamiento a la enfermedad, sino Mikulicz en 1892 cuando describió un paciente con daño inflamatorio en las glándulas parótida y lacrimal. Sin embargo, el síndrome de Mikulicz poco se reconoció, pues también es epónimo de algunos hallazgos en procesos oncológicos, tuberculosis, enfermedad relacionada con IgG4, entre otros.<sup>6</sup>

El diagnóstico debe sospecharse a partir de los hallazgos clínicos, para posteriormente dirigir un estudio paraclínico basado en la existencia de autoanticuerpos circulantes contra las células que conforman el aparato glandular. Sin embargo, en algunas situaciones se hace necesaria una biopsia reportada con infiltrado linfocítico, predominio T CD4+ y célula B CD20+, generalmente alrededor de la célula epitelial, reportada con frecuencia como sialoadenitis linfocítica focal.<sup>7</sup>

Desde 1960 se trató de unificar los signos y síntomas más comunes en los pacientes, para poder direccionar el diagnóstico de síndrome de Sjögren. En 1993 el Grupo Consenso Americano-Europeo (AECG) publicó los criterios diagnósticos que nueve años después revisaría.<sup>8</sup> Esta actualización es una de las más utilizadas hoy día para el diagnóstico y estudio de la enfermedad. Enfoca al paciente con síntomas sicca por medio de un cuestionario subjetivo; sin embargo, el paciente con pocos o sin síntomas sicca también podría diagnosticarse al tener en cuenta algunas medidas objetivas, como la existencia de autoanticuerpos Ro/SSA, La/SSB, o hallazgos histopatológicos sugerentes.

Asimismo, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definió en 2012 los criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren, que tienen como población de estudio a pacientes con sospecha de la enfermedad, mas no a la población en general como supone la AECC, además, resta importancia a lo subjetivo.<sup>9</sup> Sin embargo, ambas escalas muestran un rendimiento diagnóstico alto y no ha podido comprobarse superioridad de alguna.

En cuanto al tratamiento, no existe un medicamento que modifique el desenlace de la enfermedad; no obstante, se han estudiado algunos medicamentos biológicos para tratar algunos síntomas resistentes a los tratamientos inicialmente recomendados; por ejemplo, el rituximab muestra efectividad contra la fatiga y malestar, pero no modifica los desenlaces primarios. Se sigue estudiando la posibilidad de prescribir otros biológicos en los pacientes que cursen con poliautoinmunidad.<sup>10</sup>

El objetivo de nuestra investigación es analizar las manifestaciones clínicas y sociodemográficas presentes en los pacientes con síndrome de Sjögren que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, entre 2012 y 2016, con el propósito de establecer algunas variables clínicas y paraclínicas que puedan ofrecer un abordaje temprano e integral al paciente con síndrome de Sjögren primario y realizar el diagnóstico oportuno dentro del síndrome de poliautoinmunidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo. La población de estudio estaba conformada por todos los pacientes que ingresaron a un Hospital Universitario de Colombia entre 2012 y 2016. A través de los códigos de enfermedades autoinmunitarias del CIE-10, se localizaron en la base estadística de esta institución los pacientes

que durante su ingreso u hospitalización tuvieron el diagnóstico de síndrome de Sjögren. Se excluyeron los pacientes menores de 13 años o que tuvieran historia clínica incompleta.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para su respectiva tabulación y sistematización de los datos. Las principales variables del estudio incluyeron características sociodemográficas, tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones clínicas, comorbilidades, estudios paraclínicos y terapia recibida. Los datos se analizaron con el programa estadístico Stata 12.0.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 45 pacientes. La prevalencia del síndrome de Sjögren fue de 12 casos por 100,000 habitantes. El promedio de edad de los casos fue de  $55.4 \pm 12.9$  años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 48 meses (4 años). De los 45 casos, 41 eran mujeres. Además, los 45 pacientes fueron captados en el servicio de consulta externa. **Cuadro 1**

Al analizar las variables clínicas de la población, se encontró que 40 pacientes tenían alguna comorbilidad, que podría ser una enfermedad sistémica reumatológica o no reumatológica; 19 pacientes de los 40 descritos tenían otra enfermedad autoinmunitaria; 14 pacientes padecían artritis reumatoide, que fue el diagnóstico reumatológico secundario más frecuente en los pacientes con síndrome de Sjögren. Es decir, el 31% de los pacientes con síndrome de Sjögren tenían artritis reumatoide.

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas (n = 45)

Edad promedio	55.4 ± 12.9 años
Mediana de tiempo de evolución	48 meses (4 años)
Sexo	Mujer: 41
Lugar de diagnóstico	Consulta externa: 45



Entre las manifestaciones clínicas, la más frecuente en nuestro estudio fue la xerostomía (42 de 45), seguida de ausencia de lago salival en 39 pacientes; 38 pacientes tenían artralgias, mientras que el daño ocular afectó a 35 de 45 pacientes, la xerodermia se manifestó en 32 de 45 pacientes, las mialgias en 25, la hipertrofia parotídea en 18 casos y, finalmente, 6 pacientes tuvieron fenómeno de Raynaud. **Figura 1**

A casi todos los pacientes se les realizaron estudios paraclínicos que consistían en hemograma, velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y estudios inmunológicos (factor reumatoideo, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB). Veinticuatro casos tenían anemia y 12 casos leucopenia. La VSG se encontró elevada en 29 casos. El anti-Ro/SSA fue positivo en 25 casos (56%), en 16 casos (36%) el anti-La/SSB fue positivo y 32 pacientes mostraron factor reumatoideo positivo. Un caso no registró datos acerca de los estudios inmunológicos. **Figura 2**

Al analizar las características clínicas de los casos se encontró que 40 de los 45 pacientes incluidos tenían alguna comorbilidad, de los que 19 padecían otra enfermedad autoinmunitaria; la artritis reumatoide fue la relacionada con más frecuencia en 14 casos, seguida por

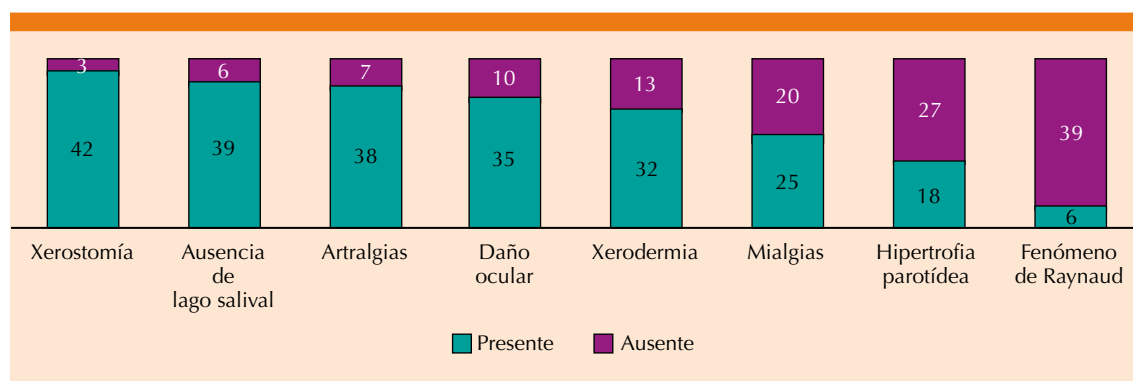
el lupus eritematoso sistémico en 2, esclerosis sistémica en 2 y cirrosis biliar primaria en uno.

**Cuadro 2**

El esquema terapéutico proporcionado a los pacientes con síndrome de Sjögren iba encaminado principalmente a modificar los síntomas oculares. Se encontró que 35 de 45 pacientes recibieron lágrimas artificiales, 33 casos pilocarpina, mientras que 27 recibieron manejo conjunto con Oftalmología. Solo a 14 pacientes se les indicó hidroxicloroquina. **Figura 3**

**DISCUSIÓN**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo, en la que parece que la célula epitelial de las glándulas salivales y lacrimales (en mayor proporción) son el mecanismo autoantigénico para dar inicio y progresión al síndrome sicca. En la actualidad, se ha identificado a los linfocitos T y B implicados en su fisiopatogenia, así como la generación de moléculas antigénicas provenientes de cuerpos apoptóticos que emergen a la superficie de la célula epitelial, apótopes, para ser reconocidos por células presentadoras de antígeno y así generar una respuesta inmunitaria humoral,<sup>11</sup> pues se ha observado que varios años antes del inicio



**Figura 1.** Variables clínicas.

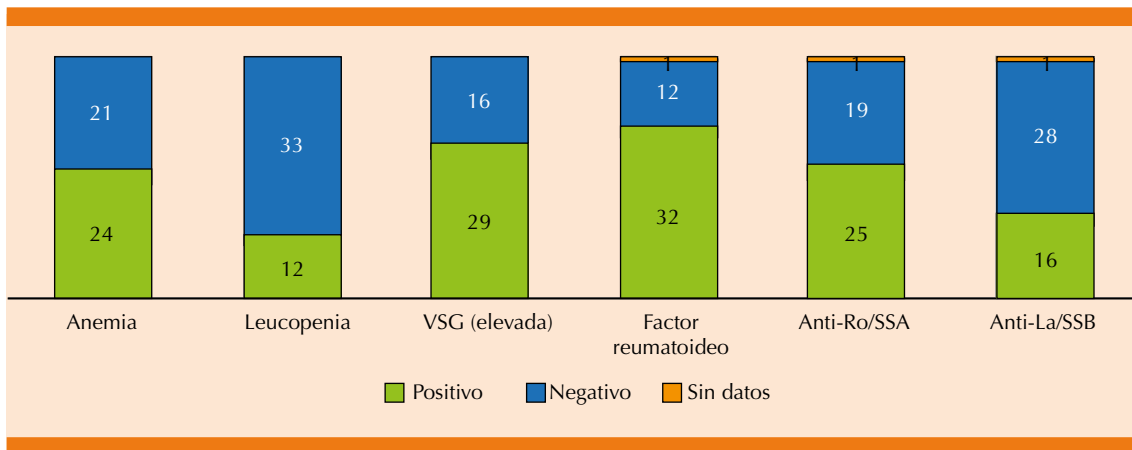


Figura 2. Características paraclínicas.

Cuadro 2. Características clínicas

Variable	Núm.
Comorbilidades	40
Enfermedades autoinmunitarias	19
Artritis reumatoide	14
Lupus eritematoso sistémico	2
Esclerosis sistémica	2
Cirrosis biliar primaria	1

de los síntomas y diagnóstico de la enfermedad ya había anticuerpos circulantes.<sup>12</sup>

Se describe que la incidencia del síndrome de Sjögren es del 0.5 al 1% de la población. La prevalencia que encontramos en nuestro estudio es de 12 casos por 100,000 pacientes, mucho menor que la encontrada por Qin y su grupo de 60.82 casos por cada 100,000 pacientes.<sup>13</sup> Asimismo, la tasa de incidencia promedio en

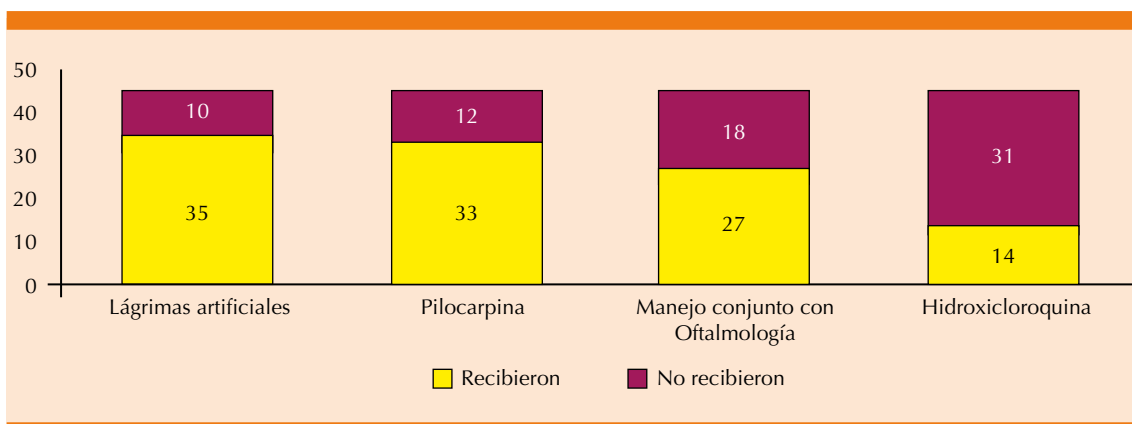


Figura 3. Alternativas terapéuticas.



su estudio es de 6.92 casos por cada 100,000 habitantes-años a riesgo, siendo mayor en las mujeres en comparación que en los hombres: 12.3 vs 9.29/100,000 habitantes-año, respectivamente. De igual manera, la razón mujer:hombre en nuestro estudio fue de 8:1, similar a la del estudio mencionado (9.15:1),<sup>13</sup> mientras que en otros estudios llega a ser de 20:1.<sup>14</sup> Los datos anteriores se obtuvieron de un metanálisis que se basó en 18 estudios, en los que había gran heterogeneidad y en algunos diferían los criterios de clasificación. Cabe aclarar que ese metanálisis solo tomó los casos de síndrome de Sjögren primario.<sup>13</sup>

Datos similares se obtuvieron de un estudio realizado en Taiwán, cuyos autores afirmaban tratar a 10 pacientes con síndrome de Sjögren por cada hombre diagnosticado. No obstante, la mortalidad en los hombres era 3 veces superior a la de las mujeres.<sup>15</sup> No podemos concluir la hipótesis anterior porque la finalidad de nuestro estudio es descriptiva y no longitudinal; aun sabiendo que las dos principales causas de muerte son la enfermedad cardiovascular y el cáncer.<sup>16</sup> La media de edad de los casos en nuestro estudio fue de  $55.4 \pm 12.9$  años; sin embargo, no se observaron los dos picos de máxima prevalencia descritos, mujeres de 55-65 años, mientras que en el hombre es más prevalente en los mayores de 65 años.<sup>14</sup>

Como se comentó al inicio, el síndrome de Sjögren comparte muchos mecanismos fisiopatológicos que incorporan procesos inmunológicos, por lo que se ha descrito el término poliautoinmunidad cuando un paciente cumple con criterios clínicos, serológicos e inmunológicos para más de una enfermedad autoinmunitaria; de la misma manera, el síndrome autoinmunitario múltiple (MAS) se reconoce cuando un paciente tiene tres o más enfermedades autoinmunitarias al tiempo.<sup>17</sup> Desde 1979 nació el concepto de síndrome de Sjögren primario, cuando no existe

evidencia de otra enfermedad autoinmunitaria en el paciente.<sup>18</sup>

La xerostomía fue la manifestación clínica más común encontrada en los casos de nuestro estudio (96%), mientras que el 78% de los pacientes tenían afectación ocular (queratoconjuntivitis sicca), cuando los anteriores sobrevienen al tiempo se conoce como síndrome sicca, datos semejantes a los reportados por Brito y su grupo.<sup>5</sup> Por otro lado, la afectación articular en nuestro estudio fue del 84%, superior a lo observado por Ramos-Casals y colaboradores (53%).<sup>19</sup> Sin embargo, estos datos se obtuvieron de pacientes con síndrome de Sjögren primario, en cambio, en nuestro estudio no se distingue entre la afectación articular debida a artritis reumatoide. Entre las manifestaciones del síndrome Sjögren se encuentra el fenómeno de Raynaud,<sup>5</sup> observado en 6 de 45 casos, cuya proporción es la esperable según Ramos-Casals y su grupo.<sup>20</sup>

En nuestro estudio se observó que 40 pacientes tenían por lo menos una comorbilidad, en 19 de 40 casos fue una segunda enfermedad autoinmunitaria, por lo que concluimos que la proporción de poliautoinmunidad en síndrome de Sjögren en este estudio es del 24.3%, proporción semejante a la del estudio de Amador y su grupo; sin embargo, éste se realizó con una cohorte de 410 pacientes con síndrome de Sjögren, donde encontraron que la enfermedad autoinmunitaria acompañante más frecuente era la que afectaba la glándula tiroides (21.5%), seguida por artritis reumatoide (8.3%) y lupus eritematoso sistémico (7.6%).<sup>4</sup> La proporción de poliautoinmunidad en Sjögren reportada por Lockshin fue del 52%.<sup>21</sup>

La enfermedad autoinmunitaria que con mayor frecuencia se asoció con el síndrome de Sjögren fue la artritis reumatoide ( $n = 14$ ), lo que muestra similitud con estudios que reportan dicha dualidad entre el 5 y el 31%.<sup>22</sup> Se han encontrado anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado



(ACPA) en el 7.2% de los pacientes con Sjögren, factor reumatoideo negativo y sin síntomas articulares.<sup>23</sup> Además, existe evidencia de que aproximadamente la mitad de estos pacientes tendrán artritis reumatoide y más si hay reactantes de fase aguda elevados.<sup>24</sup> Por tanto, la VSG en nuestro estudio no cumple un papel específico en cuanto al diagnóstico de síndrome de Sjögren primario ni poliautoinmunidad; sin embargo, abre la puerta para posteriores investigaciones longitudinales en esta población.

Existen algunos exámenes de laboratorio que son básicos y necesarios para el abordaje integral del paciente con sospecha de síndrome de Sjögren, que son: anticuerpos antinucleares (ANAs), factor reumatoideo, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB.<sup>9,25</sup> Los ANAs se encuentran en el 85% de los pacientes con síndrome de Sjögren, mientras que los Anti-Ro y Anti-La en el 33 y 23%, respectivamente.<sup>3,25</sup> Nuestro estudio encontró que el 56% de los casos tenían títulos elevados de Anti-Ro/SSA y, en menor escala (36%), de Anti-La/SSB. El complejo Anti-Ro está compuesto por anti-Ro60 y anti-Ro52; en algunos casos se encuentra elevado con más frecuencia el último, por lo que es razonable cuantificar las concentraciones de anticuerpos por separado.<sup>26,27</sup> Asimismo, el factor reumatoideo es una inmunoglobulina que puede estar elevada en muchos casos de Sjögren, en nuestro estudio 32 de 45 pacientes lo tenían elevado. Éste es muy inespecífico; sin embargo, un consenso de expertos respaldó su uso en el escenario en que los Anti-Ro y Anti-La sean negativos y el factor reumatoideo y ANAs sean positivos.<sup>9</sup>

En el abordaje terapéutico del síndrome de Sjögren se tiene en cuenta la existencia de los síntomas que afectan la calidad de vida del paciente y su severidad. Por tanto, el manejo de la afectación ocular es parte fundamental del tratamiento para lo cual existen guías de manejo del ojo seco asociado con Sjögren.<sup>28</sup>

Las lágrimas artificiales son tan efectivas como otros tratamientos y tienen escasos efectos adversos. Además, los secretagogos orales, como la pilocarpina, que estimulan los receptores M3 glandulares, aumentan la producción de lágrima y saliva.<sup>28</sup> Esta terapia cuenta con nivel de evidencia I y hay estudios que comprueban su efectividad frente a lágrimas artificiales y a la oclusión puntual.<sup>29</sup>

En cuanto a la administración de terapias modificadoras de enfermedad, hay escasa evidencia disponible. Solamente es recomendable la administración de corticoides en casos de síndrome de Sjögren complicado con nefritis, neumonitis o neuropatía periférica.<sup>30</sup> Asimismo, solo la hidroxiquina es útil en casos que se acompañen de lupus cutáneo subagudo y ocasionalmente para tratar las artralgiyas; sin embargo, esto último carece de un aceptable nivel de evidencia<sup>31</sup> porque en la población evaluada solo se administró en 14 de 45 casos.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria cuyos síntomas derivan de la afectación de la producción glandular, generalmente salival y lacrimal. Cuando no se reconocen otras afecciones autoinmunitarias en el paciente, se denomina síndrome de Sjögren primario; sin embargo, un gran número de pacientes con Sjögren se encuentran en el espectro de la poliautoinmunidad y con menos frecuencia dentro del MAS. Aunque es una de las enfermedades del tejido conectivo más prevalentes, existe un periodo variable en el que la enfermedad es subdiagnosticada.

Cuando hay alta sospecha de síndrome de Sjögren, el abordaje debe complementarse con algunos estudios paraclínicos, como los exámenes de laboratorio que comprueban autoinmunidad. En algunos escenarios no ofrecen



un adecuado rendimiento, por lo que se indica la biopsia en búsqueda de sialoadenitis linfocítica. Es recomendable realizar estudios de extensión cuando se sospecha otra enfermedad autoinmunitaria, pues su tratamiento y pronóstico varían. En el momento no existe evidencia que compruebe la eficacia de un tratamiento potencial modificador de enfermedad. En la actualidad el tratamiento se centra en el control de los síntomas y la vigilancia de probables complicaciones.

## REFERENCIAS

- Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30 (1): 189-220. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003.
- Vivino FB. Sjögren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol* 2017; 182: 48-54. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.005.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366 (9482): 321-31. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
- Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 39(3): 199-205. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.008.
- Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 137-56. doi: 10.1586/1744666X.2016.1109449.
- Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev* 2005; 4 (4): 195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2004.10.005.
- Luciano N, Valentini V, Calabro A, Elefante E, et al. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (2): 259-71.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (6): 554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
- McMahon T, van Zijl PCM, Gilad AA. *NIH Public Access*. 2015; 27(3): 320-31.
- Barone F, Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: From pathogenesis to novel therapeutic targets. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 58-62.
- Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. B cell epitopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 2008; 31 (3): 263-7. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.008.
- Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, et al. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (9): 2427-36. doi: 10.1002/art.39214.
- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (11): 1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology* 2006; 45 (2): 187-91. doi: 10.1093/rheumatology/kei107.
- Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's Syndrome in Taiwan: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2011; 38 (4): 706-8. doi: 10.3899/jrheum.100883.
- Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (6): 1151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305.
- Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (7): 1062-4. doi: 10.1136/ard.2004.029066.
- Kawashima K, Yoshino S. [Differences in the clinical feature of Sjögren's syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1989; 56 (1): 31-8. doi: 10.1272/jnms1923.56.31.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, et al. Corrigendum: Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015; 54: 2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (3): 347-54. doi: 10.1136/ard.2004.025676.
- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with "pure" disease. *Lupus Sci Med* 2015; 2 (1): e000084-e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
- Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (7): 415-22. doi: 10.1136/ard.58.7.415.
- Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (1): 114-7. doi: 10.1136/ard.2003.019794.
- Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE, Bergé E, et al. ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: true primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open* 2015; 1 (1): e000066. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000066.
- Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Aguiló S, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear

- antigens in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (3): 341-6. doi. 10.1007/s10067-005-0059-3.
26. Salemi S, Aeschlimann A, Gay RE, Michel BA, et al. Expression and localization of opioid receptors in muscle satellite cells: No difference between fibromyalgia patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11): 3291-3. doi. 10.1002/art.11312.
  27. Rischmueller M, Lester S, Chen Z, Champion G, et al. HLA class II phenotype controls diversification of the autoantibody response in primary Sjögren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol* 1998; 111 (2): 365-71. doi. 10.1046/j.1365-2249.1998.00504.x.
  28. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren's disease. *Ocul Surf* 2015; 13 (2): 118-32. doi. 10.1016/j.jtos.2014.12.001.
  29. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (12): 1204-7. doi. 10.1136/ard.2002.003889.
  30. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12 (8): 456-71. doi. 10.1038/nrrheum.2016.100.
  31. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. *JAMA* 2014; 312 (3): 249. doi. 10.1001/jama.2014.7682.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.5623>

## Efecto de la administración complementaria de vitamina D en pacientes con osteoporosis posmenopáusica sin respuesta a tratamiento con antirresortivos

### Effect of the complementary administration of vitamin D in patients with postmenopausal osteoporosis without response to the treatment with antiresorptive therapy.

Patricia Loranca-Moreno, Grisel Vázquez-Gallardo, María Belén Brito-Gavilanes, José Bacilio Hernández-Sánchez, Isela Vieyra-Lobato, Ana Yessica Chávez-León

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica en la que existe baja masa ósea y alto riesgo de fractura que deterioran la calidad de vida de las pacientes en la posmenopausia, la terapia antirresortiva, el calcio y la vitamina D es la principal terapia.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de la administración complementaria de vitamina D a dosis de 4000 UI al día (Histofil®) adicionada a la terapia antirresortiva (bisfosfonatos vs denosumab) y carbonato de calcio 1.2 g al día en pacientes con osteoporosis posmenopáusica del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio experimental longitudinal y analítico efectuado de enero de 2018 a julio de 2019 en pacientes con osteoporosis posmenopáusica y terapia antirresortiva (bisfosfonatos, denosumab o ambos), carbonato de calcio más vitamina D (Caltrate +D) al menos durante 12 meses, el 97.2% tenía hipovitaminosis D (concentraciones menores de 30 ng/dL) se adicionó vitamina D 4000 UI (Histofil®) durante 12 meses.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 105 pacientes. Los resultados de la densidad mineral ósea fueron en la cadera antes de la suplementación y después, respectivamente: puntuación T  $-1.90 \pm 0.86$  vs  $-1.50 \pm 0.92$ ;  $p = 0.003$ , mientras que en la columna fue de: puntuación T  $-2.70 \pm 0.67$  vs puntuación T  $-2.20 \pm 1.55$ ;  $p \leq 0.001$ .

**CONCLUSIONES:** La administración y la medición sérica de la vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) son sumamente relevantes para valorar la adecuada respuesta al tratamiento contra la osteoporosis posmenopáusica.

**PALABRAS CLAVE:** Osteoporosis postmenopáusica; vitamina D; densidad mineral ósea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Osteoporosis is a systemic bone disease in which there is low bone mass and a high risk of fracture that deteriorate the quality of life of postmenopausal patients, antiresorptive therapy, calcium and vitamin D are the main therapy.

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of the complementary administration of vitamin D at doses of 4000 IU/day (Histofil®) added to antiresorptive therapy (bisphosphonates vs denosumab) and calcium carbonate 1.2 g per day in patients with postmenopausal osteoporosis of Regional Hospital 1° de Octubre, ISSSTE, Mexico City.

Hospital Regional 1° de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** 18 de abril 2021

**Aceptado:** 1 de mayo 2021

#### Correspondencia

Patricia Loranca Moreno  
paty\_lm\_2502@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Loranca-Moreno P, Vázquez-Gallardo G, Brito-Gavilanes MB, Hernández-Sánchez JB, Vieyra-Lobato I, Chávez-León AY. Efecto de la administración complementaria de vitamina D en pacientes con osteoporosis posmenopáusica sin respuesta a tratamiento con antirresortivos. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 529-539.

**MATERIALS AND METHODS:** Longitudinal and analytical experimental study carried out from January 2018 to July 2019 in patients with postmenopausal osteoporosis and antiresorptive therapy (bisphosphonates, denosumab or both), calcium carbonate plus vitamin D (Caltrate +D) for at least 12 months, 97.2% had hypovitaminosis D (concentrations lesser than 30 ng/dL), vitamin D 4000 IU (Histofil®) was added for 12 months.

**RESULTS:** One hundred and five patients were included. The results of bone mineral density were in the hip before supplementation and after, respectively: T score  $-1.90 \pm 0.86$  vs  $-1.50 \pm 0.92$ ;  $p = 0.003$ , while in the column T-score  $-2.70 \pm 0.67$  vs T-score  $-2.20 \pm 1.55$ ;  $p \leq 0.001$ .

**CONCLUSIONS:** The administration and serum measurement of vitamin D (25-hydroxy-cholecalciferol) are highly relevant to assess the adequate response to the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**KEYWORDS:** Postmenopausal osteoporosis; Vitamin D; Bone mineral density.

## ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica caracterizada por una masa ósea baja y densidad mineral ósea reducida, así como por el deterioro de la estructura subyacente del tejido óseo. Estos cambios conducen al aumento de la fragilidad ósea y a mayor riesgo de fractura, que tienen alta morbilidad, mortalidad y costo en las mujeres posmenopáusicas del 16.8%.<sup>1</sup> Los tratamientos más prescritos en Europa y Latinoamérica de primera línea son los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico) y el modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM-raloxifeno); en segunda línea están los anticuerpos monoclonales inhibidores de ligando RANK (denosumab), mientras que como tercera línea se prescribe la terapia anabólica (teriparatida, abaloparatide y romosozumab).<sup>2</sup>

La importancia en la administración complementaria de vitamina D radica en que aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato. Estudios recientes han demostrado que las bajas concentraciones de vitamina D se asocian con deterioro de la absorción de calcio, equilibrio negativo

de calcio, aumento de la hormona paratiroidea PTH, provocando incremento en la resorción ósea, reflejado en la pérdida de la densidad del hueso. En la actualidad es controvertida la dosis de administración complementaria de vitamina D, las Guías de Práctica Clínica de Osteoporosis en México recomiendan la administración de 1000 mg de calcio y de 800 unidades de vitamina D al día en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas; sin embargo, en la actualidad existen diversos estudios observacionales que han demostrado relación entre mayor cantidad de vitamina D (1100 a 2000 unidades diarias) y reducción en el riesgo de fractura de cadera.<sup>2,3</sup>

De acuerdo con el Panel de Desarrollo de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud sobre Osteoporosis, la osteoporosis se define como un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea afectada que conduce a mayor riesgo de fractura.<sup>3</sup>

Además, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteoporosis se define como una densidad mineral ósea que se encuentra a una desviación estándar (DE) de 2.5 o más por debajo del promedio.<sup>4</sup>





Se proyecta que la prevalencia de osteoporosis aumente en Estados Unidos de aproximadamente 10 millones de personas a más de 14 millones de personas para 2020.<sup>5</sup> Se alcanzará la masa ósea máxima aproximadamente a los 30 años de edad, después de lo cual las personas comienzan a perder masa ósea de manera constante, el pico de masa ósea depende en gran medida de la genética, muchos factores modificables pueden influir en la masa ósea, como la nutrición, el ejercicio y ciertas enfermedades o medicamentos.<sup>6</sup>

Las hormonas y los factores de crecimiento participan en la regulación de la función ósea. El estrógeno y la testosterona tienen un efecto significativo en la remodelación ósea principalmente al inhibir la descomposición ósea. También se han identificado las citocinas que influyen en la remodelación, como el activador del receptor del factor nuclear ligando kappa-B (RANKL). RANKL es producido por osteoblastos que se unen a los receptores RANK en los osteoclastos, lo que lleva a la activación y maduración de los osteoclastos y culmina en la resorción ósea.<sup>6</sup>

Los avances recientes en biología ósea molecular han identificado una potente proteasa llamada catepsina K (CatK). CatK es secretada por los osteoclastos activados durante el proceso de resorción ósea, lo que resulta en la degradación de la matriz ósea y la descomposición de los componentes minerales del tejido óseo.<sup>7,8,9</sup>

El metabolito activo de vitamina D 1,25 (OH) 2D abre los canales de calcio en el intestino, estimula la formación de proteína de unión al calcio en la célula intestinal y, por tanto, estimula la absorción de calcio y fosfato del intestino.<sup>10</sup> De esta manera, se crean circunstancias óptimas para la mineralización ósea. La mineralización en sí misma es un proceso pasivo, una vez que hay suficiente calcio y vitamina D disponibles. En caso de deficiencia de vitamina D, la concentración de 1,25 (OH) puede disminuir y habrá menos calcio disponible

para la mineralización ósea absorbiéndose solo el 15% del calcio de la dieta, mientras el 80% se excretará por orina.<sup>7,11-15</sup>

Las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) aumentarán, estimulando la hidroxilación de 25 (OH) D en el riñón a 1,25 (OH) 2D. El aumento de la PTH sérica estimula el recambio óseo, lo que lleva a la pérdida ósea.<sup>16-21</sup>

Como resultado, el suero 1,25 (OH) 2D está dentro del rango de referencia normal y se restablece la absorción de calcio, a expensas del aumento de la resorción ósea. En periodos de deficiencia prolongada de vitamina D, la pérdida ósea aumenta y esto puede conducir a osteoporosis.<sup>22</sup>

La ingesta adecuada recomendada de vitamina D publicada por el Instituto de Medicina (400 a 600 UI o 10 a 15 µg al día) para la mayoría de los adultos es inadecuada para mantener o corregir el estado de vitamina D en adultos con insuficiencia de vitamina D.<sup>23-28</sup>

Se realizó un estudio en nuestro hospital en 120 mujeres con RPI 259/2018, de las cuales el 97.2% de las que habían recibido un antirresortivo (bisfosfonato [risendronato, alendronato, zolendronato o denosumab] + carbonato de calcio 1.2 g + vitamina D 800 UI al día durante 12 meses) tenían hipovitaminosis D (20.7 ng/dL), por lo que decidimos iniciar la administración complementaria de vitamina D.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental, longitudinal y analítico efectuado de enero de 2018 a julio de 2019 en pacientes con osteoporosis posmenopáusia y terapia antirresortiva (bisfosfonatos, denosumab o ambos), carbonato de calcio 600 mg + vitamina D 400 UI/12 horas (Caltrate +D) al menos durante 12 meses y que tenían en el 97.2% hipovitaminosis D (concentraciones < 30 ng/dL); se adicionó

vitamina D 4000 UI (Histofil®) durante 12 meses. Se usaron las medidas descriptivas de media y desviación estándar en variables cuantitativas, para las cualitativas se usaron frecuencia y porcentajes, así como prueba no paramétrica de Wilcoxon.

## RESULTADOS

Se incluyeron 105 pacientes. El **Cuadro 1** muestra los resultados de medidas descriptivas

**Cuadro 1.** Características demográficas, de hábitos y clínicas de las pacientes (n = 105) (continúa en la siguiente columna)

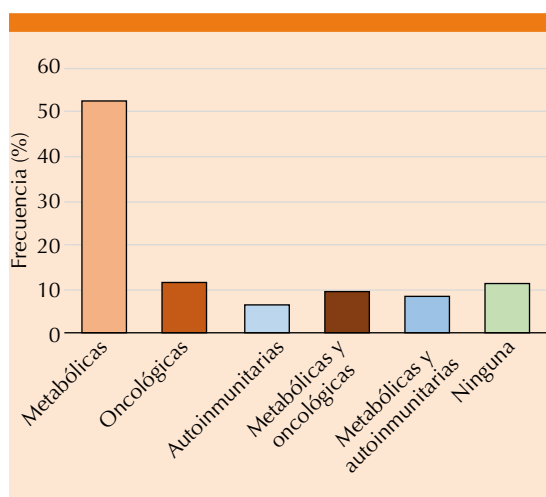
Información demográfica	
Edad; promedio, mediana (rango)	63, 63 (43)
Cuartiles I y II	58, 69
Mínimo, máximo	46, 89
Estado civil	Núm. (%)
Soltera	27 (25.7)
Casada	47 (44.8)
Unión libre	12 (11.4)
Viuda	19 (18.1)
Escolaridad	Núm. (%)
Primaria	8 (7.6)
Secundaria	30 (28.6)
Preparatoria	29 (27.6)
Licenciatura	36 (34.3)
Posgrado	2 (1.9)
IMC (clasificación)	Núm. (%)
Normal	5 (4.8)
Sobrepeso	37 (35.2)
Obesidad grado I	42 (40.0)
Obesidad grado II	19 (18.1)
Obesidad mórbida	2 (1.9)
Terapia hormonal de reemplazo	Núm. (%)
Sí	39 (37.1)
No	66 (62.9)
Comorbilidades	Núm. (%)
Metabólicas	55 (52.4)
Oncológicas	12 (11.4)
Autoinmunitarias	7 (6.7)

**Cuadro 1.** Características demográficas, de hábitos y clínicas de las pacientes (n = 105) (continuación)

Información demográfica	
Metabólicas y oncológicas	10 (9.5)
Metabólicas y autoinmunitarias	9 (8.6)
Ninguna	12 (11.4)
Tabaquismo	Núm. (%)
Sí	18 (17.1)
No	87 (82.9)
Consumo de café	Núm. (%)
Sí	77 (73.3)
No	28 (26.7)
Información clínica	Media ± desviación estándar
Calcio sérico (mg/dL)	9.3 ± 0.66
Fósforo (mg/dL)	3.6 ± 0.67
Magnesio (mg/dL)	2.1 ± 0.18
Número de dosis	Núm. (%)
0	48 (45.7)
1	2 (1.9)
2	8 (7.6)
3	7 (6.7)
4	9 (8.6)
5	17 (16.2)
6	5 (4.8)
7	5 (4.8)
8	4 (3.8)

para características demográficas, de hábitos y clínicas de las 105 pacientes incluidas en el estudio. El promedio de edad fue de 63 años, con límites de 46 a 89 años (con rango de 43). Cerca de la mitad de las pacientes eran casadas (45%), una cuarta parte era soltera (26%) mientras que un 18% había enviudado y el 11% restante vivía en unión libre. Una tercera parte (34%) tenía estudios universitarios, mientras que un porcentaje equitativo de 28% tenía estudios de secundaria y preparatoria, un 8% estudios primarios y el 2% restante estudios de posgrado. Un 40% tenía obesidad grado I,

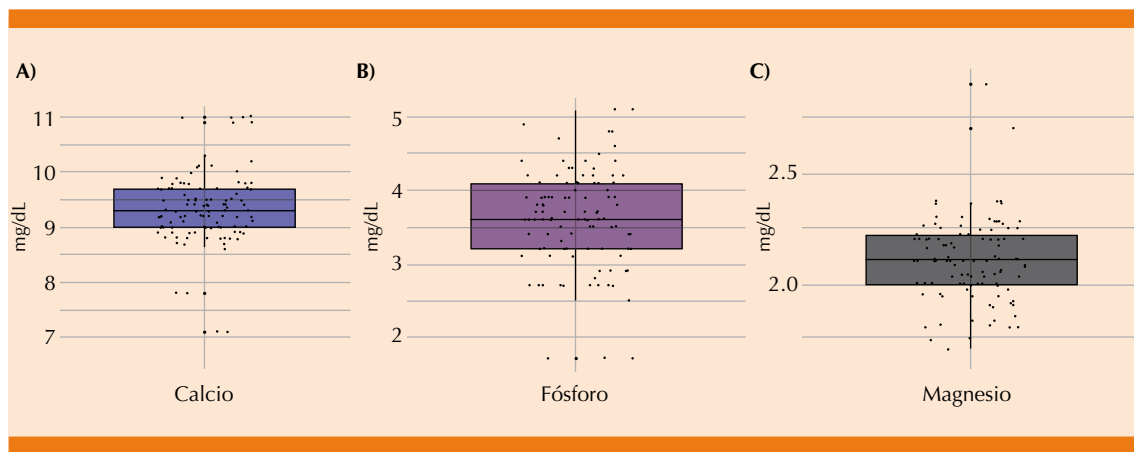
seguida de sobrepeso (35%), obesidad grado II (18%), un 5% tenía peso normal y un 2% obesidad mórbida. Dos terceras partes tenía algún grado de obesidad (67%). Poco más de la tercera parte (37%) recibía terapia hormonal y el 63% restante no recibía dicha terapia. Poco más de la mitad (52%) tenía comorbilidades metabólicas, seguidas de un 11% con oncológicas, un 10% con metabólicas y oncológicas, un 9% con metabólicas y autoinmunitarias, 7% con autoinmunitarias y el 11% restante no tenía comorbilidades (**Figura 1**). Un 17% manifestó tener el hábito del tabaquismo, mientras que el 83% restante negó tenerlo. Cerca de tres cuartas partes (73%) de las pacientes manifestaron consumir café y 27% no lo consumía. El calcio sérico tuvo un valor promedio de  $9.3 \pm 0.66$  mg/dL (**Figura 2A**). El fósforo sérico tuvo un promedio de  $3.6 \pm 0.67$  mg/dL (**Figura 2B**). El magnesio sérico tuvo un valor promedio de  $2.1 \pm 0.18$  mg/dL (**Figura 2C**). Un 46% recibió únicamente bisfosfonatos, seguido de un 30% que recibió 4 a 6 dosis de denosumab, un 16% recibió una a tres dosis y un 8% recibió 7 a 8 dosis de denosumab.



**Figura 1.** Comorbilidades en el grupo de pacientes. N = 105.

El **Cuadro 2** muestra los resultados de los valores índice T para la región de la cadera y la columna en condiciones de tratamiento basal (Caltrate +D) y de control (administración complementaria de Histofil®). Para las mediciones correspondientes a la región de la cadera, se observó incremento en el porcentaje de pacientes a la condición normal después del tratamiento de suplementación con Histofil® (+6%), así como de osteopenia (+8%), además de una disminución de pacientes en condiciones de osteoporosis (-15%). El promedio del valor índice T en esta región en la condición basal (Caltrate +D) fue de  $-1.90 \pm 0.86$  y se redujo a  $-1.5 \pm 0.92$  después del tratamiento. En el caso de la región de la columna se notó incremento en el porcentaje de pacientes a la condición normal después de la administración de Histofil® (+8%), de osteopenia (+19%), así como de reducción en el porcentaje de pacientes en condiciones de osteoporosis (-27%). El promedio del valor índice T en esta región en condición control (Caltrate+D) fue de  $-2.7 \pm 0.67$  y se redujo a  $-2.2 \pm 1.55$  después de la administración complementaria de Histofil®. Asimismo, el aumento en los valores promedio de ambas regiones puede observarse en las **Figuras 3 y 4**, en las que la condición basal (Caltrate +D) se observa por debajo de los puntajes de la condición control (administración de Histofil®).

El **Cuadro 3** muestra los resultados de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas, destacando un cambio en el valor de la mediana de las diferencias entre el tratamiento control (administración de Histofil®) respecto del tratamiento basal (Caltrate +D). El cambio en la mediana fue de signo positivo, lo que indica que el tratamiento control (administración de Histofil®) aumenta las puntuaciones del índice T en la cadera (0.35) y en la columna (0.39). La mediana de las diferencias entre ambos tratamientos fue significativa ( $p < 0.001$ ).



**Figura 2.** Diagramas de cajas y bigotes para las concentraciones de calcio (A), fósforo (B) y magnesio (C). N = 105.

Los **Cuadros 4 y 5** muestran las tablas de contingencia resultantes de tabular cruzadamente la categorización de las variables índice T (tratamiento basal y control) de cada región (cadera y columna), lo que permite evaluar si se mantienen las proporciones de clasificación entre los tratamientos. Para cada caso, se realizó prueba  $\chi^2$  McNemar-Bowker, obteniendo un  $\chi^2 = 13.96$ ,  $p < 0.05$  para la región de la cadera y  $\chi^2 = 27.61$ ,  $p < 0.001$  para la región de la columna. **Cuadro 6**

El **Cuadro 7** muestra las mediciones de la concentración de vitamina D en condición basal (Caltrate +D calcio 600 mg + vitamina D 400 UI) y control (Histofil® 4000 UI vitamina D) para el total de las pacientes del estudio. En el caso de la condición basal se observó un promedio de 21.8 ng/mL, con más de la mitad (55%) con insuficiencia y un 38% con deficiencia moderada de esta vitamina. Para la condición control (administración de Histofil®) el promedio fue de 41.7 ng/mL, con la mayoría (88%) de las pacientes en condición de suficiencia, seguidas de un 9% con insuficiencia, un 3% con deficiencia moderada de esta vitamina, sin casos con deficiencia severa. La **Figura 5** muestra los diagramas de cajas y bigotes de vitamina D en

ambas condiciones, demostrando visualmente el aumento en las concentraciones de vitamina para la condición control (Histofil®) respecto a la condición basal.

El **Cuadro 8** muestra la comparación de los promedios de esta variable mediante prueba t de Student de medidas relacionadas, el promedio de las diferencias fue de 19.83 (valor  $p < 0.001$ ), lo que indica que con el tratamiento control (Histofil®) se obtuvieron concentraciones séricas de vitamina D mayores a las observadas con el tratamiento basal (Caltrate).

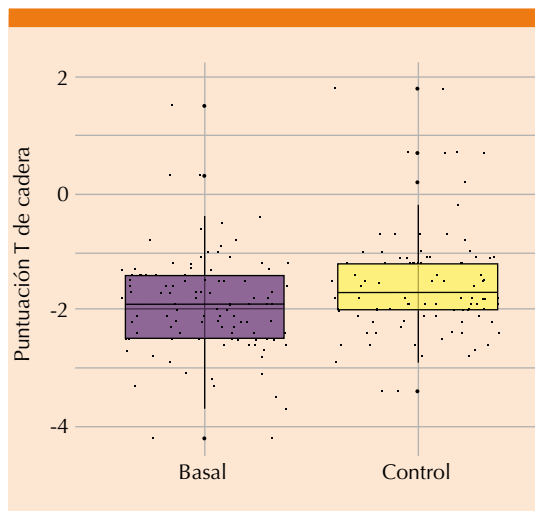
Fórmula de la comparación: tratamiento control – tratamiento basal. Diferencias positivas significan que con el tratamiento control (administración complementaria con Histofil®) se obtuvieron valores más altos de vitamina D que con el tratamiento basal (Caltrate) y viceversa, diferencias negativas indicarían que con el tratamiento basal (Caltrate) las concentraciones de vitamina D fueron mayores que con el tratamiento control (Histofil®).

Al dicotomizar las concentraciones de vitamina D se observó que el 81% de las pacientes (n = 85) pasó de estar en condición de defi-

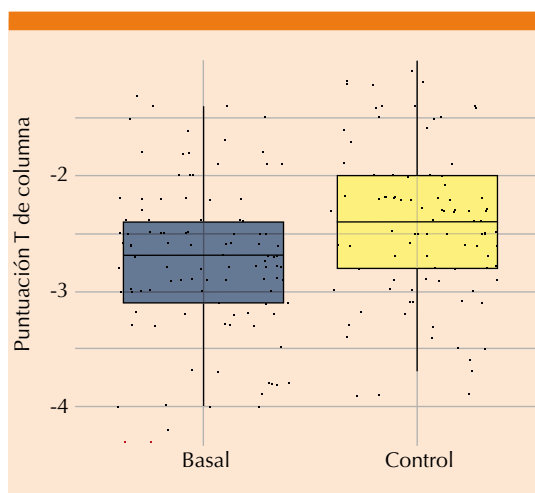
**Cuadro 2.** Frecuencias de clasificación y medidas descriptivas de los valores T para la cadera y la columna en condiciones de tratamiento basal (Caltrate +D) y control (administración de Histofil®); n = 105

Puntuación T	
Cadera	Núm. (%)
<i>Tratamiento basal (Caltrate +D)</i>	
Normal	11 (10.5)
Osteopenia	67 (63.8)
Osteoporosis	27 (25.7)
Mediana (primer y tercer cuartiles)	-1.9, -2.5, -1.4
Promedio ± desviación estándar	-1.90 ± 0.86
<i>Tratamiento control (Histofil®)</i>	
Normal	18 (17.1)
Osteopenia	76 (72.4)
Osteoporosis	11 (10.5)
Mediana (primer y tercer cuartiles)	-1.7, -2.0, -1.2
Promedio ± desviación estándar	-1.50 ± 0.92
<b>Columna</b>	
<i>Tratamiento basal (Caltrate +D)</i>	
Normal	0
Osteopenia	29 (27.6)
Osteoporosis	76 (72.4)
Mediana (primer y tercer cuartiles)	-2.7, -3.1, -2.4
Promedio ± desviación estándar	-2.70 ± 0.67
<i>Tratamiento control (Histofil®)</i>	
Normal	8 (7.6)
Osteopenia	49 (46.7)
Osteoporosis	48 (45.7)
Mediana (primer y tercer cuartiles)	-2.4, -2.8, -2.0
Promedio ± desviación estándar	-2.20 ± 1.55

ciencia a suficiencia, mientras que una persona lo hizo en sentido contrario (1%) y un 18% (n = 19) no cambió en su condición de vitamina D. El **Cuadro 9** muestra las frecuencias de estos cambios, mientras que el **Cuadro 10** muestra el resultado de la prueba de McNemar, que fue significativa (valor  $p < 0.001$ ).



**Figura 3.** Diagrama de cajas y bigotes de puntajes T de la cadera en ambas condiciones basal (Caltrate) y control (administración de Histofil®).



**Figura 4.** Diagrama de cajas y bigotes de puntajes T de la columna en condiciones basal (Caltrate) y control (administración de Histofil®).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio las variables demográficas en relación con la edad promedio de nuestras



**Cuadro 3.** Prueba de rangos con signo de Wilcoxon de muestras relacionadas para los puntajes T de cadera y columna del tratamiento control (suplementación con Histofil®) versus tratamiento basal (Caltrate +D)

Región	Mediana de diferencias (1C95%)	Valor p bilateral
Cadera	0.35 (0.20, 0.45)	< 0.001
Columna	0.39 (0.29, 0.49)	< 0.001

Diseño de la comparación: tratamiento control - tratamiento basal. Diferencias positivas significan que el tratamiento control (suplementación con Histofil®) incide en puntajes más altos de medición T, mientras que diferencias negativas indicarían que el tratamiento basal (Caltrate) genera puntajes más altos de mediciones T.

pacientes fue de 63 años con DE (43-89) muy similar al reportado en la bibliografía, así como la escolaridad y estado civil, en cuanto a lo reportado con el grado de obesidad encontramos que el 40% tenía obesidad grado I, diferente a lo reportado en la bibliografía, donde el bajo peso se considera un factor asociado con la prevalencia de la osteoporosis.<sup>2,3,4</sup> En relación

**Cuadro 4.** Tabla de contingencia para mediciones índice T (categorizadas) de la cadera en tratamiento basal (Caltrate +D) versus control (Histofil®)

Clasificación cadera basal	Clasificación cadera control			
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total
Normal	6	5	0	11
Osteopenia	11	53	3	67
Osteoporosis	1	18	8	27
Total	18	76	11	105

**Cuadro 5.** Tabla de contingencia para mediciones índice T (categorizadas) de la columna en tratamiento basal (Caltrate +D) versus control (Histofil®)

Clasificación columna basal	Clasificación columna control			
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total
Normal	0	0	0	0
Osteopenia	5	21	3	29
Osteoporosis	3	28	45	76
Total	8	49	48	105

**Cuadro 6.** Prueba  $\chi^2$  de McNemar-Bowker para las regiones cadera y columna

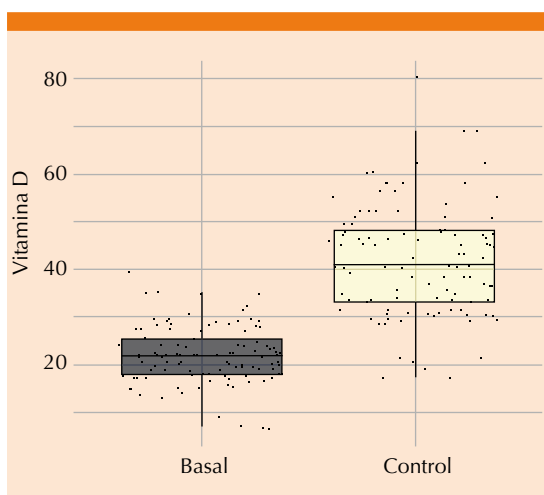
Región	Valor	Grados de libertad	Valor p bilateral
Cadera	13.96	3	0.003
Columna	27.61	3	< 0.001

con las comorbilidades encontradas en el grupo de estudio, el 52.4% tenía trastornos metabólicos, como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y síndrome metabólico, como lo describe Rosas-Peralta en 2017 en relación con el secuestro de vitamina D por el tejido adiposo y su asociación con la insulinoresistencia.<sup>5,6</sup>

Los resultados de las concentraciones séricas de calcio (9.3 ng/dL), normocalcemia, pudieron haber diferido con lo reportado con la bibliografía debido a que las pacientes recibieron complementos de calcio 1.2 g al día 12 meses previos; en relación con el fósforo y el magnesio, sus rangos eran normales.<sup>29-35</sup>

**Cuadro 7.** Concentraciones de vitamina D para las condiciones basal y control; n = 105

Vitamina D basal (Caltrate +D)	Núm. (%)
Insuficiencia	8 (7.6)
Suficiente	54 (51.4)
Deficiencia moderada	40 (38.1)
Deficiencia severa	3 (2.9)
Promedio $\pm$ desviación estándar	21.8 $\pm$ 6.11
Mediana (primer y tercer cuartiles)	21.8 (17.9, 26.1)
Vitamina D control (Histofil®)	Núm. (%)
Suficiente	92 (87.6)
Insuficiencia	10 (9.5)
Deficiencia moderada	3 (2.9)
Deficiencia severa	0
Promedio (DE)	41.7 (11.7)
Mediana (primer y tercer cuartiles)	40.7 (33.1, 48.1)

**Figura 5.** Diagrama de cajas y bigotes para concentraciones de vitamina D en tratamiento basal (Caltrate) y control (administración de Histofil®).

En cuanto a los resultados de la densidad mineral ósea, se observó lo siguiente: los resultados de la densidad mineral ósea en las 105 pacientes estudiadas fueron en la cadera antes y después de la suplementación, respectivamente (índice T

**Cuadro 8.** Prueba t de Student para diferencia de promedios en muestras relacionadas de la variable vitamina D en condición de tratamiento basal (Caltrate) versus control (Histofil®)

Diferencia [IC95%]	Valor t	Grados de libertad	Valor p bilateral
19.83 [17.50.87, 22.17]	16.84	104	< 0.001

**Cuadro 9.** Tabla de contingencia para conteos de condición de vitamina D en tratamiento basal (Caltrate +D) versus control (Histofil®)

Condición vitamina D basal	Condición vitamina D control		
	Suficiencia	Insuficiencia	Total
Suficiencia	7	1	8
Insuficiencia	85	12	97
Total	92	13	105

**Cuadro 10.** Prueba  $\chi^2$  de McNemar-Bowker para conteos de condición de vitamina D en tratamiento basal (Caltrate) versus control (Histofil®)

Valor	Grados de libertad	Valor p bilateral
80.105	1	< 0.001

-1.90  $\pm$  0.86 vs -1.50  $\pm$  0.92, p = 0.003), mientras que en la columna fue: índice T -2.70  $\pm$  0.67 vs índice T -2.20  $\pm$  1.55, p = < 0.001. Las concentraciones séricas normales de vitamina D (> 30 ng/dL) antes y después, respectivamente, fueron las siguientes: 21.8  $\pm$  6.11 ng/dL vs 41.7  $\pm$  11.7 ng/dL, p  $\leq$  0.001, con concentraciones suficientes de vitamina D antes y después, respectivamente (7.6 vs 87.6%, p  $\leq$  0.001), consideramos que lo anterior es lo más relevante del estudio, debido a que, como lo describen las GPC, las concentraciones recomendadas de administración suplementaria de vitamina D en pacientes con concentraciones séricas insuficientes (< 30 ng/dL) deben ser de 1200 a 2000 unidades diarias; sin embargo, en nuestro estudio podemos observar que todas las pacientes tuvieron administración suplementaria

de 1.2 g de calcio al día adicionados a 800 UI de vitamina D al día, siendo insuficientes las dosis para mantener concentraciones séricas suficientes de vitamina D. Existen pocos estudios y aun son controvertidas las dosis correctas a administrar de vitamina D; sin embargo, con nuestros resultados podemos observar que la administración complementaria de 4000 UI de vitamina D adicionadas al tratamiento estándar en las pacientes de nuestro estudio arrojó resultados satisfactorios que deben considerarse para realizar estudios a mayor número poblacional y, sobre todo, a mujeres con osteoporosis posmenopáusicas mexicanas.

## CONCLUSIONES

Por tal motivo, con los resultados obtenidos en este trabajo, podemos decir que la medición sérica de la vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) al inicio del diagnóstico de osteoporosis en la posmenopausia es sumamente relevante para evaluar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

## REFERENCIAS

1. GPC Diagnóstico y tratamiento de la Osteoporosis del Adulto NOM 083-38. <http://www.nof.org/professionals/hcp/clinicians-guide> Actualizada en 2013.
2. Akkawi I, Merly HZ. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints* 2018; 6: 122-127. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660790>.
3. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis— 2020 Update. *Endocr Pract* 2000; 26 (Suppl 1). doi. 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
4. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Guideline Update- J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (3): 1-8. doi. 10.1210/clinem/dgaa048.
5. Rosas-Peralta M, Holick M, Borraro-Sanchez G, Madrid-Miller A, et al. Dysfunctional immunometabolic effects of vitamin D deficiency, increased cardiometabolic risk. Potential epidemiological alert in America? *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64 (3): 162-173. doi. 10.1016/j.endinu.2016.11.009.
6. Jodar G, González M, et al. Perspectivas actuales del papel de la vitamina D y del calcio en el cuidado del paciente con osteoporosis: Discusión de un panel de expertos. *Rev de Osteoporos y Metab Miner* 2010; 2: 65-75.
7. Henriksen K, Byrjalsen I, Andersen JR, Bihlet AR, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D. *Bone* 2016; 91: 122-9. doi. 10.1016/j.bone.2016.07.019.
8. Dadoniene J, Čypienė A, Rinkūnienė E, Badariene J, et al. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2018 Jul 30. doi. 10.17219/acem/75147.
9. Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E, López M, et al. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile *Rev Med Chile* 2016; 144: 175-180. doi. 10.4067/S0034-98872016000200005.
10. Hall J. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes. En: Arthur C. Guyton. *Tratado de fisiología médica*. Philadelphia: McGraw-Hill Interamericana: 2001: 1081-99.
11. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3318-3325. doi. 10.1172/JCI27071.
12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocr Pract* 2016; 22 (suppl 4): S1-S42. doi. 10.4158/EP161435.GL.
13. Goessl C, Katz L, Dougall WC, Kostenuik PJ, et al. The development of denosumab for the treatment of diseases of bone loss and cancer-induced bone destruction. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1263: 29e40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06674.x>.
14. Van der Velde RY, Brouwers JR, Geusens PP, Lems WF, et al. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food Nutr Res* 2014; 7: 58. doi. 10.3402/fnr.v58.21796.
15. Feldman D, Pike JW, Adams JS. *Vitamin D*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2011: p. 1-2144.
16. Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, Boyce RW, et al. Sustained modeling-based bone formation during adulthood in cynomolgus monkeys may contribute to continuous BMD gains with denosumab. *J Bone Miner Res* 2015; 30 (7): 1280-1289. doi. 10.1002/jbmr.2480.
17. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1886-1894. doi. 10.1002/jbmr.81.



18. Furuya Y, Inagaki A, Khan M, Mori K, et al. Stimulation of bone formation in cortical bone of mice treated with a receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)-binding peptide that possesses osteoclastogenesis inhibitory activity. *J Biol Chem* 2013; 288 (8): 5562-5571. doi. 10.1074/jbc.M112.426080.
19. Fan Y, Hanai JI, Le PT, Bi R, et al. Parathyroid hormone directs bone marrow mesenchymal cell fate. *Cell Metab* 2017; 25 (3): 661-672. doi. 10.1016/j.cmet.2017.01.001.
20. Faienza MF, Chiarito M, D'amato G, Colaianni G, et al. Monoclonal antibodies for treating osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 18 (2): 149-157. doi. 10.1080/14712598.2018.1401607.
21. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (6): 2149-57. doi. 10.1210/jc.2007-2814.
22. Bronwell L. The overlooked importance of vitamin D receptors. <http://www.lef.org/magazine/2013/8/The-Overlooked-Importance-of-Vitamin-D-Receptors/> Page-01.
23. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136 (July): 190-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.08.008>.
24. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drug Aging* 2007; 24 (12): 1017-29. doi. 10.2165/00002512-200724120-00005.
25. Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas* 2015; 80 (3): 329-332. doi. 10.1016/j.maturitas.2014.12.018.
26. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. Evaluation of Vitamin D repletion regimens to correct Vitamin D status in adults. *Endocr Pract* 2009; 15 (2): 95-103. doi. 10.4158/EP.15.2.95.
27. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11 (5): 401-419. doi. 10.1038/nrd3705.
28. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone* 2017; 96: 29-37. doi. 10.1016/j.bone.2016.10.007.
29. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (1): 72-81. doi. 10.1359/jbmr.090716.
30. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (1): 153-61. doi. 10.1359/jbmr.0809010.
31. Lewiecki EM. Monoclonal antibodies for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 13 (2): 183-196. doi:10.1517/14712598.2012.740006.
32. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1519-27. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26182.
33. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1195-201. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb05199.x.
34. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1299-310. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x.
35. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010; 153: 815-25. doi. 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3298>

## Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético

### Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot.

Juan Javier Díaz-Rodríguez

#### Resumen

El pie diabético es una complicación crónica de la diabetes que consiste en lesiones en los tejidos profundos de las extremidades inferiores asociadas con trastornos neurológicos y enfermedad vascular periférica. Es una de las causas más frecuentes de hospitalización en personas con diabetes mellitus y la principal causa de amputación no traumática. Sus principales mecanismos fisiopatológicos se relacionan con la neuropatía diabética y la enfermedad arterial periférica que condicionan deformidad y predisponen la estructura del pie a la lesión secundaria a traumatismo por alteraciones de las cargas normales del pie. La prueba de monofilamento, así como el índice tobillo-brazo, son pruebas útiles para el diagnóstico temprano de la neuropatía y de la enfermedad arterial oclusiva. La infección es un factor agravante que junto con la isquemia aumenta el riesgo de complicaciones y de amputación.

**PALABRAS CLAVE:** Neuropatía; úlcera; pie diabético.

#### Abstract

Diabetic foot is a chronic complication of diabetes that consists of lesions in the deep tissues of the lower extremities, neurological disorders and peripheral vascular disease. It is one of the most frequent causes of hospitalization of people with diabetes and the main cause of non-traumatic amputations. Its main pathophysiological mechanisms are related to diabetic neuropathy and peripheral arterial disease that condition the deformity and higher risk of injury from trauma. The monofilament test as well as the brachial ankle index are useful tests for the early diagnosis of neuropathy and occlusive arterial disease. In addition, both infection and ischemia increase the risk of complications and amputation.

**KEYWORDS:** Neuropathy; Ulcer; Diabetic foot.

Centro de Salud de Mérida, Departamento de atención a las enfermedades crónicas. Director del Centro de capacitación e investigación en enfermedades crónicas CADY. Docente de la Universidad Anáhuac, Mayab, Mérida, Yucatán, México.

**Recibido:** 22 de junio 2019

**Aceptado:** 16 de julio 2019

#### Correspondencia

Juan Javier Díaz Rodríguez  
javier.diaz@cady.com.mx

**Este artículo debe citarse como:**  
Díaz-Rodríguez JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 540-550.





## ANTECEDENTES

El pie diabético es una complicación crónica de la diabetes que consiste en lesiones en los tejidos profundos de las extremidades inferiores asociadas con trastornos neurológicos y enfermedad vascular periférica. Es un importante problema médico, social y económico en todo el mundo, sobre todo en países de bajos recursos<sup>1</sup> y se considera una emergencia sanitaria.<sup>2</sup>

En países industrializados la incidencia anual de ulceraciones en pacientes con diabetes es cercana al 2%, y es la causa más común de amputación no traumática. Este escenario empeora en países de bajos recursos.<sup>1</sup> Se ha reportado que la prevalencia es más alta en la región de Norteamérica (13%) en comparación con otras regiones del mundo.<sup>3</sup>

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino 2016 (ENSANUT MC, 2016) reportó un incremento de casi el 80% de amputaciones desde 2006, con prevalencia del 5.5% en 2016<sup>4</sup> y, de acuerdo con datos del IMSS, el 70% de las amputaciones de las extremidades inferiores ocurre por una atención médica tardía de lesiones en los pies, sobre todo en personas que padecen diabetes.<sup>5</sup>

La amputación en personas con diabetes es 10 a 20 veces más frecuente en comparación con la de las personas no diabéticas.<sup>6</sup> Se estima que aproximadamente del 15 al 25% de los pacientes con diabetes mellitus padecen pie diabético durante el curso de su enfermedad,<sup>7</sup> de éstos, entre el 15 y el 20% sufrirá amputación, hasta un 84% de ellas están precedidas por una úlcera crónica<sup>8</sup> y hasta dos tercios sufrirán una segunda amputación en el transcurso de un año.<sup>9</sup> Esto lleva a discapacidad y mortalidad prematura<sup>10</sup> con reducción de la calidad de vida de las personas.<sup>11</sup> El pie diabético es una de las causas más frecuentes de hospitalización en las personas

con diabetes mellitus<sup>12</sup> y la principal causa de amputaciones no traumáticas en México.<sup>2</sup>

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS

El pie diabético podría considerarse un verdadero síndrome, si tomamos en cuenta que en su aparición concurren diferentes cuadros patológicos inducidos principalmente por la hiperglucemia crónica. La neuropatía y la enfermedad arterial oclusiva son los principales mecanismos en la fisiopatología del pie diabético;<sup>13</sup> a ellos se agrega un traumatismo continuo en un pie deformado por los cambios secundarios a la neuropatía que al final condiciona la aparición de una lesión o úlceras diabéticas que se complican por un proceso infeccioso.<sup>14</sup> Los principales factores de ulceración del pie se enuncian en el **Cuadro 1**.<sup>13</sup>

## NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es la más común de las complicaciones de la diabetes.<sup>15</sup> Es la principal causa de ulceración del pie y factor determinante en la aparición de la neuroartropatía de Charcot.<sup>16</sup> La fisiopatología de la neuropatía diabética es multifactorial y la teoría más aceptada es la microvascular, que explica que la microangiopatía provoca disfunción endotelial afectando axones, células de Schwann y los vasos sanguíneos perineurales de nervios y ganglios ocasionando atrofia axonal en las células de los

**Cuadro 1.** Principales factores de riesgo de úlceras

- Neuropatía periférica
  - Somática
  - Autonómica
- Enfermedad vascular periférica
- Antecedente de úlceras o de amputación
- Otras complicaciones crónicas
- Enfermedad renal terminal (especialmente en diálisis)
- Hiperqueratosis plantares
- Deformidades del pie

ganglios de los cordones dorsales a nivel medular y la degeneración de sus terminales nerviosas secundaria a isquemia microvascular.<sup>17</sup>

Dentro del proceso se incluyen también la formación de productos avanzados de la glicación, liberación de citocinas inflamatorias, el incremento de la aldosa reductasa y el estrés oxidativo, los cuales contribuyen también a la degeneración axonal y a las alteraciones en la conducción nerviosa.<sup>18</sup>

La polineuropatía diabética simétrica sensitivo-motora es la más común de las manifestaciones de la neuropatía afectando aproximadamente hasta un 50% de todos los pacientes diabéticos.<sup>19</sup> Los pacientes pueden padecer síntomas sensitivos positivos o negativos.<sup>20</sup> La destrucción de las fibras pequeñas no mielinizadas tipo C y mielinizadas A $\delta$  llevan a la pérdida de la sensibilidad al dolor y los pacientes pueden experimentar hormigueo, entumecimiento, dolor neuropático descrito como quemante, punzadas, alodinia e hiperalgesia.<sup>21</sup> Los síntomas generalmente inician de forma distal en los dedos del pie y a la larga pueden avanzar proximalmente hasta tener una distribución en calcetín.<sup>18</sup> El dolor neuropático condiciona que hasta el 25% de los pacientes busquen atención médica;<sup>22</sup> en estos casos, para valorar la intensidad del dolor son útiles los cuestionarios validados por la Asociación Americana de Diabetes; sin embargo, hasta el 50% de los pacientes pueden estar asintomáticos.<sup>16</sup>

La neuropatía motora por la afección de las fibras mielinizadas tipo A causa pérdida de la propiocepción, presión, sensibilidad vibratoria e inestabilidad a la marcha<sup>14</sup> ocasionando atrofia de los músculos interóseos causando contractura y deformidad de los dedos del pie (dedos en garra), alterando los puntos normales de descarga plantar, lo que lleva a hiperqueratosis; las cuales, por el traumatismo continuo, sufren lesiones subepidérmicas formando hematomas y posteriormente ulceración.<sup>18</sup>

La disfunción sudomotora ocasionada por el daño a las fibras simpáticas provoca alteraciones de los mecanismos reguladores de perfusión tisular, disfunción sudomotora y sequedad de la piel que incrementan el riesgo de lesiones.<sup>23</sup>

El diagnóstico es de exclusión<sup>16</sup> y hay que descartar otras causas de neuropatía.<sup>21</sup> En la exploración básica se realiza un microfilamento de 10 g (Semmes-Weinstein Filament) y, al menos, otra prueba, como la evaluación de la vibración usando un diapason graduado de 128 Hz; la temperatura y la valoración del reflejo aquileo. De esta forma, la ausencia de sensación al monofilamento indica pérdida de la sensación protectora (PSP) y al menos dos pruebas normales (pero ninguna anormal) descartar la PSP.<sup>24</sup>

La prueba del monofilamento detecta principalmente neuropatía avanzada<sup>25</sup> y tiene sensibilidad del 66 al 91% y especificidad del 34 al 86%.<sup>26</sup> Una revisión sistemática encontró que este último podría no ser una buena herramienta para descartar neuropatía diabética debido a su baja especificidad cuando se compara con la electromiografía.<sup>27</sup> Y, aunque se ha determinado que el monofilamento de 1 g pudiera ser mejor para el diagnóstico temprano de la neuropatía diabética,<sup>28</sup> el monofilamento de 10 gramos permanece como la principal prueba de la valoración de los pacientes diabéticos de acuerdo con las guías internacionales.<sup>1,24</sup> Los índices diagnósticos pueden ser de utilidad para el diagnóstico temprano; el *Neuropathy Disability Score* (NDS) es un método validado y reproducible; valores de 6 de 10 puntos se consideran de riesgo para la aparición de úlceras.<sup>25</sup>

La electromiografía se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de la neuropatía diabética. Asimismo, la determinación de densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas por medio de una biopsia de piel es reproducible y valora mejor las alteraciones de las fibras nerviosas pequeñas, pero está limitada por su



costo y por ser un proceso invasivo. Por último, la microscopia corneal confocal es una prueba no invasiva muy útil para el diagnóstico de la PND y para descartar otros tipos de neuropatías.<sup>29</sup> Sin embargo, todas estas pruebas no están recomendadas para su uso de forma rutinaria.<sup>25</sup>

### Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica se define como una enfermedad obstructiva de los vasos arteriales no cardíacos, su causa más común es la aterosclerosis.<sup>30</sup>

El riesgo de enfermedad arterial periférica es 2 a 4 veces más frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 que en la población general<sup>31</sup> y las lesiones ateroscleróticas tienden a tener una afección arterial multisegmentaria en comparación con población no diabética.<sup>32</sup>

Los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular por todas las causas.<sup>33,34,35</sup> Además, la isquemia es uno de los principales predictores de curación de las úlceras y de amputación.<sup>36,37,38</sup>

La claudicación resulta de la disminución del flujo sanguíneo secundaria a alteraciones endoteliales de origen principalmente aterosclerótico, así como al efecto de la resistencia a la insulina, la glucotoxicidad, estrés oxidativo y glicación de proteínas. Hay evidencia que muestra el desequilibrio en los mecanismos implicados en la lesión de isquemia-reperusión que ocurre en los casos de enfermedad arterial periférica en los que la interrupción del flujo sanguíneo de forma temporal reduce el flujo de oxígeno y nutrientes, bloqueo de la bomba Na/K ATPasa y sobrecarga intracelular de calcio, lo que desencadena un proceso de apoptosis celular. Esta fase es seguida de una fase de reperusión que incrementa la concentración de radicales libres

y promueve la peroxidación de lípidos y daño del ADN contribuyendo a la activación de procesos inflamatorios. Al final se establece un ciclo vicioso donde la lesión por isquemia-reperusión ocasiona atrofia de fibras musculares, alteración del metabolismo muscular con mayor fatiga y reducción de la capacidad de caminata, lo que causa mayor obesidad y dislipidemia; así como una constante reducción del flujo de oxígeno al endotelio que finalmente lleva a isquemia crítica y a amputación.<sup>30,31,39</sup>

La manifestación más frecuente de la enfermedad arterial periférica es la claudicación intermitente,<sup>40,41</sup> que es la manifestación típica de la enfermedad arterial periférica sintomática.<sup>40</sup> No obstante, hasta el 77% de los pacientes pueden estar asintomáticos<sup>42</sup> o tener síntomas atípicos; sobre todo los pacientes mayores de 65 años y aquellos con diabetes tipo 2.<sup>43,44,45</sup> Las clasificaciones clínicas más usadas son la de Fontaine y la de Rutherford.<sup>40</sup> **Cuadro 2**

Los principales hallazgos a la exploración que sugieren isquemia son la palidez a la elevación de la extremidad, rubor al declive y retardo en el llenado capilar.<sup>41</sup> La palpación de los pulsos es importante. Sin embargo, esta exploración no suele ser confiable porque puede variar significativamente debido a las condiciones de la exploración, cambios en la anatomía y, sobre todo, a la experiencia del explorador. Por tanto, la exploración de los pulsos no es reproducible (sobre todo el pulso pedio).<sup>46</sup>

El índice tobillo-brazo (ITB) es la herramienta más ampliamente usada y validada para la detección y estadificación de la gravedad de la enfermedad arterial periférica.<sup>40,47</sup> El ITB es un método simple y no invasivo que se obtiene dividiendo las presiones sistólicas más altas de cada pierna entre la presión arterial sistólica más alta de los brazos. La presión es tomada en posición supina y, habitualmente, usando

**Cuadro 2.** Clasificación de Texas

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial que no afecta el tendón, la cápsula o el hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

un aparato de Doppler vascular.<sup>48</sup> Sin embargo, hay estudios que confirman que los oscilómetros automáticos, en lugar de Doppler vascular, son útiles para la determinación del ITB mostrando buena correlación cuando se comparan con Doppler.<sup>47,49</sup>

El valor normal se encuentra entre 0.9 y 1.3. Un ITB menor o igual a 0.9 tiene sensibilidad y especificidad del 75 y del 86%, respectivamente para diagnosticar enfermedad arterial periférica.<sup>50</sup> Se considera isquemia crítica cuando el ITB es igual o menor a 0.5, se define como la existencia de dolor isquémico crónico en reposo (más de dos semanas) con o sin lesiones o gangrena, es muy frecuente en pacientes con diabetes, incluso sin dolor debido a la neuropatía y se confirma con un ITB menor de 0.4, presión sistólica de tobillo menor de 50 mmHg, presión del dedo del pie menor de 30 mmHg y PO<sub>2</sub> transcutánea menor de 30 mmHg.<sup>31</sup>

Asimismo, un valor de 1.3 se considera anormal, principalmente en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica, siendo secundario a calcificación de la capa media arterial.<sup>30</sup> La falta de obliteración arterial mayor de 250 mmHg se clasifica como “no compresible” y requiere estudios alternativos de imagen o estudios fisiológicos complementarios para conformar el diagnóstico.<sup>45</sup>

En pacientes con diabetes es posible que no haya correlación entre el índice tobillo-brazo y

la existencia de enfermedad arterial periférica.<sup>51</sup> Una revisión sistemática concluyó que para los pacientes con diabetes la sensibilidad del ITB era más baja que en pacientes no diabéticos y con grandes variaciones según la existencia de neuropatía diabética y de la calcificación arterial considerando el índice dedo-braquial un mejor indicador en este grupo de pacientes con sensibilidad de hasta el 100% comparada con sensibilidad del 53% del ITB.<sup>52</sup>

De esta forma, los profesionales de la salud deben tener precaución al interpretar el ITB en paciente con diabetes y complementar con otros estudios.<sup>32,40,52</sup> Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, el ITB es un buen predictor de riesgo de amputación y una herramienta útil de cribado.<sup>32</sup>

### Úlceras diabéticas

Aproximadamente un 25% de los pacientes con diabetes padecerán una úlcera a lo largo de su enfermedad.<sup>53</sup> Las úlceras pueden ser de tipo neuropático, isquémico o neuroisquémico.<sup>37</sup> Hasta un 85% de las úlceras diabéticas son de tipo neuropático, mientras que entre el 10 y el 60% pueden tener componente isquémico.<sup>54</sup> Las úlceras neuropáticas se manifiestan en sitios de presión continua y las plantares son las más frecuentes, así como las que mayor recurrencia tienen.<sup>55</sup> En las plantas el principal sitio es la cabeza del primer metatarsiano; las úlceras en la región dorsal o en las puntas de los dedos de los pies ocurren debido a la deformidad “en



martillo” ocasionada por la neuropatía.<sup>38</sup> Es importante identificar las características de un componente isquémico porque esto ayuda a reconocer a los pacientes con peor pronóstico para la curación y con mayor riesgo de amputación.<sup>14,37,38,54,56</sup>

La clasificación de Meggitt-Wagner (**Cuadro 3**) se ha utilizado ampliamente;<sup>57,58</sup> se basa en la profundidad de la herida y la extensión del tejido necrótico.<sup>59</sup> Se considera el patrón de referencia; sin embargo, su principal deficiencia es que no incluye la valoración de estado de isquemia.<sup>13</sup> El Sistema de clasificación de heridas de la Universidad de Texas (TEXAS) permite clasificar las heridas de acuerdo con la profundidad y la existencia o ausencia de infección o isquemia (**Cuadro 4**).<sup>60,61</sup> Estas dos clasificaciones se han comparado encontrando que la clasificación de Texas es superior en cuanto a la predicción de amputación; sin embargo, la clasificación de

Meggitt-Wagner ha demostrado que en sí misma es precisa para predecir los mismos resultados.<sup>13</sup>

### Úlceras diabéticas infectadas

Las infecciones del pie diabético se definen clínicamente como cualquier infección en tejidos blandos o hueso por debajo del maléolo.<sup>7</sup> La diabetes genera alteraciones en la quimiotaxis, adherencia y fagocitosis de los polimorfonucleares, disfunción endotelial e inhibición de la cascada del complemento; todo ello contribuye a incrementar el riesgo y severidad de las infecciones,<sup>62</sup> por lo que el riesgo de infección e ingresos es mayor en personas con diabetes cuando se comparan con no diabéticos.<sup>63</sup> Se estima que el riesgo de infección del pie a lo largo de la historia natural de la diabetes es del 4% y del 7% de forma anual.<sup>64</sup> Hasta el 50% de las úlceras se encuentran infectadas cuando son recibidas para su atención en las unidades de salud,<sup>62</sup> el

**Cuadro 3.** Clasificación de Wagner

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas
I	Úlceras superficiales	Dstrucción del espesor total de la piel
II	Úlcera profunda	Penetra la piel, grasa, ligamentos pero sin afectar hueso
III	Úlcera profunda más absceso	Extensa y profunda, secreción, mal olor
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos del pie
V	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

**Cuadro 4.** Severidad de la claudicación

Severidad de la claudicación	
Clasificación de Fontaine	Clasificación de Rutherford
I Asintomático	0 Asintomático
IIa Claudicación ligera (> 200 m)	1 Claudicación ligera
IIb Claudicación moderada-severa (< 200 m)	2 Claudicación moderada
III Dolor isquémico en reposo	3 Claudicación severa
IV Ulceración o gangrena	4 Dolor isquémico en reposo
	5 Pérdida de tejido menor
	6 Pérdida tisular importante

patógeno principal es *Staphylococcus aureus*, incluso en las infecciones polimicrobianas.<sup>65</sup> La severidad de la úlcera está relacionada con mayores readmisiones, amputaciones y muerte.<sup>66</sup>

Las principales clasificaciones para determinar la severidad de la infección son la de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la del *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF), llamada PEDIS (**Cuadro 5**) por elacrónico de perfusión, extensión profundidad (*depth*) y sensación; ésta divide a las heridas infectadas en: no infectadas (grado 1) y las heridas infectadas las divide en grados 2 a 4). La clasificación de IDSA (**Cuadro 5**) divide las heridas en infectadas y no infectadas, dividiendo las heridas infectadas en leves, moderadas y severas. Para ambas clasificaciones el último grado corresponde a pacientes con datos de sepsis.<sup>64</sup>

El tratamiento empírico se establece de acuerdo con la gravedad y la extensión de la infección, la vía oral es la principal vía de administración, dejando la vía parenteral para tratar infecciones más severas.<sup>62</sup> Los cultivos están recomendados en todas las heridas infectadas antes de iniciar el tratamiento empírico.<sup>67</sup>

La osteomielitis es una complicación que se manifiesta en aproximadamente el 20% de los casos,<sup>68</sup> aunque se ha determinado la prevalencia incluso del 66%.<sup>7</sup> La prueba *probing the bone* (PTB), que consiste en palpar el hueso a través de la úlcera con un estilete romo<sup>69</sup> es altamente predictiva de osteomielitis (hasta 90%) especialmente en un contexto de sospecha de infección.<sup>14</sup> Esta prueba puede apoyarse con la determinación de biomarcadores,<sup>69</sup> la velocidad de sedimentación globular (VSG) es uno de los mejores indicadores de osteomielitis en las úlceras diabéticas con sensibilidad y especificidad del 81 y 90%, respectivamente,<sup>70</sup> sobre todo cuando es mayor de 70 mm/h.<sup>71</sup>

Las radiografías simples pueden ayudar a complementar el diagnóstico, sobre todo al descartar otras alteraciones, como fracturas, cuerpos extraños radioopacos, gas en tejidos blandos, cambios óseos osteolíticos y lesiones del periostio; pero tienen baja sensibilidad para el diagnóstico (40 al 75%), aunque su especificidad es alta (hasta del 60 al 90%).<sup>72</sup> Por lo general, hay que esperar dos a tres semanas para que estos cambios puedan ser observables, por lo que la resonancia magnética sigue siendo la prueba con mayor precisión diagnóstica.<sup>73</sup>

**Cuadro 5.** Clasificación de la IDSA/PEDIS

No infectada (PEDIS 1)	Leve (PEDIS 2)	Moderada (PEDIS 3)	Severa (PEDIS 4)	
Sin datos de infección	Dos o más manifestaciones de inflamación pero con celulitis-eritema menor de 2 cm alrededor de la úlcera y la infección está limitada a la piel superficial o tejido subcutáneo, sin otras complicaciones (locales y sistémicas) de la enfermedad	Infección con los mismos datos de la leve en un paciente sistémica y metabólicamente estable pero con una o más de las siguientes características: extensión de la úlcera mayor de 2 cm	Linfangitis, propagación por debajo de la aponeurosis superficial, abscesos en tejidos profundos, gangrena y con afección de: músculo, tendón, articulación o hueso	Infección en un paciente con datos de infección sistémica o inestabilidad hemodinámica Temperatura: > 38° o < 36° grados. Frecuencia cardiaca > 90x' Frecuencia respiratoria > 20 x' o PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg. Leucocitos > 12 mil o < 4 mil o ≥ 10% formas inmaduras





### Neuroartropatía de Charcot

Es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un proceso inflamatorio, no infeccioso, que destruye el pie y el tobillo.<sup>74</sup> La fisiopatología implica el daño ocasionado por la polineuropatía y la microangiopatía asociada con un microtrauma continuo, lo que condiciona alteraciones del flujo sanguíneo, liberación de citocinas inflamatorias, osteopenia, deformidades y subluxaciones, fracturas con alteraciones de la reabsorción y reparación que produce uniones hipertróficas y, en general, alteraciones de la estructura del pie que causan inestabilidad y deformidades del medio pie en botón y colapso de los arcos. El diagnóstico es clínico y, aunque la evolución puede ser aguda, generalmente el paciente puede referir una evolución gradual. Hay alteración de la sensibilidad, aumento de la temperatura, edema e inflamación alrededor de la articulación, muchas veces el eritema es indoloro a la palpación, pero resalta el aumento de la temperatura, confundiendo muchas veces con procesos infecciosos, como la erisipela.

El diagnóstico puede apoyarse con estudios de imagen, como las radiografías simples o resonancia magnética, así como técnicas de imagen nuclear.<sup>74,75</sup> Se describen dos clasificaciones; la clasificación de Eichenholtz que describe tres estadios de progresión con base en hallazgos clínicos y radiográficos y la clasificación de Sanders-Frykbergue que clasifica las lesiones en cinco localizaciones anatómicas.<sup>76</sup> Las opciones de tratamiento pueden dividirse en técnicas no quirúrgicas, que tienen como objetivo la inmovilización del pie para ayudar a reducir la inflamación, principalmente en las fases agudas, y el tratamiento quirúrgico, que está dirigido a la prevención de la deformidad, ulceraciones o a la erradicación de osteomielitis con el objetivo final de salvar la extremidad.<sup>74</sup>

### CONCLUSIONES

El pie diabético es una complicación devastadora de la diabetes que condiciona morbilidad y mortalidad importantes. Su abordaje es complejo y las principales acciones deben estar encaminadas a la prevención mediante el buen control metabólico y la detección temprana de los factores principales que contribuyen a la aparición de las úlceras diabéticas para establecer un tratamiento interdisciplinario adecuado para reducir los ingresos hospitalarios, la amputación y la muerte.

### REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. Clinical Practice. Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals [Internet]; 2017.
2. Secretaría de Salud de México. Programa de acción específico 2007-2012: Diabetes mellitus [Internet]. México, DF: Secretaría de Salud de México; 2012. Disponible en: [https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=421-programa-de-accion-especifico-2007-2012-diabetes&category\\_slug=programas-y-proyectos&Itemid=493](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_docman&view=download&alias=421-programa-de-accion-especifico-2007-2012-diabetes&category_slug=programas-y-proyectos&Itemid=493).
3. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017; 49 (2): 106-16. doi. 10.1080/07853890.2016.1231932.
4. Secretaría de Salud de México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino: Informe final de resultados; 31 de octubre de 2016.
5. Híjar-Medina M. Epidemiología de las amputaciones en México. En: Academia Nacional de México. Vela-Sánchez E, editor. Los amputados y su rehabilitación. Un reto para el Estado. México: Intersistemas; 2016.
6. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. 142 Seiten.
7. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, Tentolouris N. Diabetic foot infections: an update in diagnosis and management. *Curr Diab Rep* 2017; 17 (1): 3. doi. 10.1007/s11892-017-0831-1.
8. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med* 2017; 110 (3): 104-9. doi. 10.1177/0141076816688346.
9. Torres-Valenzuela, A, Rodríguez-Gil, A, Valles-Araiza, DA, Vásquez-García R, et al. Perfiles clínico y epidemiológico de los pacientes con pie diabético. *Rev Esp Méd Quir* 2015; 20 (3): 294-301.

10. Cisneros-González N, Ascencio-Montiel IJ, Libreros-Bango VN, Rodríguez-Vázquez H, et al. Índice de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (4): 472-9.
11. Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diabetes Complic* 2000; 14 (5): 235-41.
12. LIDES [internet]. Pie diabético. Situación actual en México 2013 [actualizado 2013; citado 17 de octubre 2018]. Disponible en: <http://www.lides.com.mx/pie-diabetico-situacion-actual-en-mexico/2013/>.
13. Boulton AJM. The diabetic foot: [Updated 2016 Oct 26]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, editors. South Dartmouth (MA); 2000.
14. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg* 2018; 31 (2-4): 43-8. doi. 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.
15. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res* 2017; 10: 219-28. doi. 10.2147/JPR.S125987.
16. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 136-54. doi. 10.2337/dc16-2042.
17. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J Diabetes Invest* 2018; 9 (6): 1239-54. doi. 10.1111/jdi.12833.
18. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6). doi. 10.3390/ijms17060917.
19. Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35 (4): 424-30. doi. 10.1055/s-0035-1558972.
20. Gerardo C-I. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2014; 25 (2): 189-99. doi. 10.1016/S0716-8640(14)70030-6.
21. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014; 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226-40. doi 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
22. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (7): 1518-22. doi.10.2337/dc05-2228.
23. Shivaprasad C, Amit G, Anish K, Rakesh B, et al. Clinical correlates of sudomotor dysfunction in patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139: 188-94. doi. 10.1016/j.diabetes.2018.03.004.
24. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S124-S138. doi. 10.2337/dc19-S011.
25. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther* 2018; 40 (6): 828-49. doi. 10.1016/j.clinthera.2018.04.001.
26. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293 (2): 217-28. doi. 10.1001/jama.293.2.217.
27. Wang F, Zhang J, Yu J, Liu S, et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8787261. doi. 10.1155/2017/8787261.
28. Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, Vinik AI, et al. A comparison of screening tools for the early detection of peripheral neuropathy in adults with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 1467213. doi. 10.1155/2017/1467213.
29. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res* 2019; 8. doi. 10.12688/f1000research.17118.1.
30. Steven S, Daiber A, Dopheide JF, Münzel T, et al. Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress - Basic and clinical aspects. *Redox Biol* 2017; 12: 787-97. doi. 10.1016/j.redox.2017.04.017.
31. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: A contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 138. doi. 10.1186/s12933-018-0781-1.
32. Mills JL. Lower limb ischaemia in patients with diabetic foot ulcers and gangrene: Recognition, anatomic patterns and revascularization strategies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 239-45. doi. 10.1002/dmrr.2753.
33. Mohammedi K, Woodward M, Zoungas S, Li Q, et al. Absence of peripheral pulses and risk of major vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (12): 2270-7. doi. 10.2337/dc16-1594.
34. Mohammedi K, Woodward M, Hiraoka Y, Zoungas S, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15 (1): 129. doi. 10.1186/s12933-016-0446-x.
35. Zellweger MJ, Haaf P, Maraun M, Osterhues HH, et al. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2017; 244: 37-42. doi. 10.1016/j.ijcard.2017.05.069.
36. Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb- and person-level risk factors for lower-limb amputation in the prospective seattle diabetic foot study. *Diabetes Care* 2018; 41 (4): 891-8. doi. 10.2337/dc17-2210.
37. Engberg S, Kirketerp-Møller K, Ullits-Andersen H, Rasmussen A. Incidence and predictors of recurrent and other new diabetic foot ulcers: A retrospective cohort study. *Diabet Med* 2019. doi. 10.1111/dme.13964.



38. La Fontaine J, Crisologo PA, Lavery L. Current concepts in curative surgery for diabetic forefoot ulcers. *Foot (Edinb)* 2019; 39: 37-44. doi. 10.1016/j.foot.2019.01.010.
39. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circ J* 2017; 81 (3): 281-9. doi. 10.1253/circj.CJ-16-1286.
40. Aboyans A, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Revista Española de Cardiología* 2018; 71 (2): 111.e1-111.e69. doi. 10.1016/j.recresp.2017.12.015.
41. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation* 2013; 128 (20): 2241-50. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.000502.
42. Rada C, Oummuou S, Merzouk F, Amarir B, et al. Dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs par l'index de pression systolique chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Étude observationnelle prospective sur 370 patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire. *J Mal Vasc* 2016; 41 (6): 353-7. doi. 10.1016/j.jmv.2016.10.003.
43. McDermott MM, Mehta S, Greenland P. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 1999; 159 (4): 387-92.
44. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286 (11): 1317-24.
45. Bhimji SS, Bah F, Dreyer MA. StatPearls: Peripheral arterial disease. *Treasure Island (FL)* 2019.
46. Álvaro-Afonso FJ, García-Morales E, Molines-Barroso RJ, García-Álvarez Y, et al. Interobserver reliability of the ankle-brachial index, toe-brachial index and distal pulse palpation in patients with diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15 (4): 344-7. doi. 10.1177/1479164118767599.
47. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD010680. doi. 10.1002/14651858.CD010680.pub2.
48. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary. *Vasc Med* 2017; 22 (3): NP1-NP43. doi. 10.1177/1358863X17701592.
49. González M, Gimenez L, Granero R. Utilidad del índice tobillo brazo por tensiómetro oscilométrico semiautomático en el diagnóstico de enfermedad arterial crónica de miembros inferiores. *Avances Cardiol [Internet]* 2015; 35 (1): 10-4. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/273701641\\_Utilidad\\_del\\_indice\\_tobillo\\_brazo\\_por\\_tensioometro\\_oscilometrico\\_semi-automatico\\_en\\_el\\_diagnostico\\_de\\_enfermedad\\_arterial\\_cronica\\_de\\_miembros\\_inferiores](https://www.researchgate.net/publication/273701641_Utilidad_del_indice_tobillo_brazo_por_tensioometro_oscilometrico_semi-automatico_en_el_diagnostico_de_enfermedad_arterial_cronica_de_miembros_inferiores).
50. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: A meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013; 29 (4): 492-8. doi. 10.1016/j.cjca.2012.06.014.
51. Pita-Fernández S, Modroño-Freire MJ, Pértega-Díaz S, Herrera-Díaz L, et al. Validez del cuestionario de Edimburgo para el diagnóstico de arteriopatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64 (9): 471-9. doi. 10.1016/j.endinu.2017.06.005.
52. Abouhamda A, Alturkstani M, Jan Y. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119835038. doi. 10.1177/2050312119835038.
53. Wang N, Yang B-H, Wang G, Gao Y, et al. A meta-analysis of the relationship between foot local characteristics and major lower extremity amputation in diabetic foot patients. *J Cell Biochem* 2019; 120 (6): 9091-6. doi. 10.1002/jcb.28183.
54. Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers - evidence-to-practice. *Int J Gen Med* 2012; 5: 129-34. doi. 10.2147/IJGM.S10328.
55. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376 (24): 2367-75. doi. 10.1056/NEJMra1615439.
56. Mao Y, Huang Y, Yu H, Xu P, et al. Incidence of peripheral arterial disease and its association with pulse pressure: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 333. doi. 10.3389/fendo.2017.00333.
57. Packer CF, Manna B. StatPearls: Diabetic ulcer. *Treasure Island (FL)*; 2019.
58. Wagner FW. The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2 (2): 64-122.
59. Levy N, Gillibrand W. Management of diabetic foot ulcers in the community: An update. *Br J Community Nurs* 2019; 24 (Sup3): S14-S19. doi. 10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S14.
60. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35 (6): 528-31.
61. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 855-9. doi. 10.2337/diacare.21.5.855.
62. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A clinical review of diabetic foot infections. *Clin Podiatr Med Surg* 2019; 36 (3): 381-95. doi. 10.1016/j.cpm.2019.02.004.
63. Peters EJG, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2013; 97 (5): 911-46. doi. 10.1016/j.mcna.2013.04.005.
64. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, et al. Diabetic foot infections: A comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (2 Suppl): 26-37. doi. 10.26355/eurrev\_201904\_17471.

65. Clokie M, Greenway AL, Harding K, Jones NJ, et al. New horizons in the understanding of the causes and management of diabetic foot disease: Report from the 2017 Diabetes UK Annual Professional Conference Symposium. *Diabet Med* 2017; 34 (3): 305-15. doi. 10.1111/dme.13313.
66. Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, et al. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection. *Int J Appl Basic Med Res* 2019; 9 (1): 14-9. doi. 10.4103/ijabmr.IJABMR\_278\_18.
67. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (12): e132-73. doi. 10.1093/cid/cis346.
68. Geraghty T, LaPorta G. Current health and economic burden of chronic diabetic osteomyelitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2019; 19 (3): 279-86. doi. 10.1080/14737167.2019.1567337.
69. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Actualización diagnóstica y terapéutica en el pie diabético complicado con osteomielitis. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64 (2): 100-8. doi. 10.1016/j.endinu.2016.10.008.
70. van Victoria Astén SA, Geradus Peters EJ, Xi Y, Lavery LA. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12 (4): 396-402.
71. LaSalvia MT, Karchmer AW In: Veves A, Giurini J, Guzman R. The diabetic foot: Microbiology and treatment of diabetic foot infection. 4ª ed. *Contemporary Diabetes*. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 267-279.
72. Peterson N, Widnall J, Evans P, Jackson G, et al. Diagnostic imaging of diabetic foot disorders. *Foot Ankle Int* 2017; 38 (1): 86-95. doi. 10.1177/1071100716672660.
73. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, Czuczman GJ, et al. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol* 2018; 25 (2): 175-88. doi. 10.1007/s10140-017-1564-9.
74. Strotman PK, Reif TJ, Pinzur MS. Charcot arthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2016; 37 (11): 1255-63. doi. 10.1177/1071100716674434.
75. Trieb K. The Charcot foot: pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016; 98-B (9): 1155-9. doi. 10.1302/0301-620X.98B9.37038.
76. Harris A, Violand M. StatPearls: Charcot neuropathic osteoarthropathy (Charcot joint). *Treasure Island (FL)*; 2019.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3392>

## Síndrome de Guillain-Barré en el embarazo

### Guillain-Barré syndrome in pregnancy.

César Enrique Garnica-Camacho

#### Resumen

El síndrome de Guillain-Barré pertenece a un grupo de enfermedades desmielinizantes que afectan los nervios periféricos. Su patogénesis se ha asociado con una respuesta inmunitaria aberrante sobre agentes infecciosos. Aunque hay similitud en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré entre embarazadas y no embarazadas, la información existente nacional e internacional es escasa. Sabemos que la manifestación del síndrome de Guillain-Barré durante el embarazo puede ocurrir en cualquier trimestre, incluido el puerperio, y que su manifestación habitual es una parálisis ascendente con daño de los nervios craneales y disautonomías que, afortunadamente, no altera directamente al producto. El tratamiento específico (inmunoglobulina, plasmaféresis) y el tratamiento de sostén exigen una rápida acción procurando el mejor de los desenlaces para la madre y el feto.

**PALABRAS CLAVE:** Embarazo; inmunoglobulina intravenosa; plasmaféresis.

#### Abstract

Guillain-Barré syndrome belongs to a group of demyelinating diseases that affect the peripheral nerves. Its pathogenesis has been associated with an aberrant immune response on infectious agents. Although there is a similarity in the incidence of Guillain-Barré syndrome between pregnant and non-pregnant women, the national and international existing information is scarce. The presentation of Guillain-Barré syndrome during pregnancy can be in any trimester, including the puerperium, and its usual presentation is an ascending paralysis involving cranial nerves and dysautonomies that, fortunately, does not directly alter the product. The specific treatment (immunoglobulin, plasmapheresis) and supportive treatment require a fast acting procuring the best outcome for both the mother and the child.

**KEYWORDS:** Pregnancy; Intravenous immunoglobulins; Plasmapheresis.

Medicina Interna, HGZMF núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, La Paz, Baja California Sur, México.

**Recibido:** 23 de julio 2019

**Aceptado:** 2 de junio 2020

#### Correspondencia

César Enrique Garnica Camacho  
cesargarnica.mi@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Garnica-Camacho CE. Síndrome de Guillain-Barré en el embarazo. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 551-558.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Guillain-Barré es un grupo de enfermedades desmielinizantes que afectan los nervios periféricos.<sup>1</sup> Se considera la neuropatía parálitica más grave, de la que se sabe que existen variantes con distintas manifestaciones clínicas y de pronóstico.<sup>2</sup> Su patogénesis es incierta, pero se ha asociado con una respuesta inmunitaria aberrante sobre ciertos agentes infecciosos. Históricamente se ha asociado con infecciones por *Campylobacter jejuni*, aunque también se ha demostrado la relación con otros agentes infecciosos.<sup>1,2,3</sup>

El síndrome de Guillain-Barré en México y en otros países tiene incidencia anual de hasta 1.8 casos por cada 100,000 personas; su descripción durante el embarazo es menos frecuente.<sup>2</sup> La manifestación del síndrome de Guillain-Barré durante el embarazo puede ser en cualquier trimestre, aunque hay predominio del tercero, incluso hasta dos semanas después del parto.<sup>4</sup> Aún más raras son las recaídas durante el embarazo o posparto. Se manifiesta clínicamente con parestias, entumecimiento, dolor o debilidad de las extremidades y de inicio puede confundirse con molestias propias del embarazo. Esto propicia que se retrase el diagnóstico y el tratamiento.<sup>5,6,7</sup>

El tratamiento no difiere del de los casos sin embarazo: protección de la vía aérea, antibióticos, manejo de líquidos, nutrición, rehabilitación y el tratamiento específico. A pesar que el síndrome de Guillain-Barré por sí mismo no altera el ambiente del feto, es de suma importancia hacer hincapié en el seguimiento estrecho de la madre y el feto.<sup>6,7,8</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Guillain-Barré es la principal causa de parálisis flácida en México, en primer y segundo nivel.<sup>9</sup> Cada año se registran 467 hos-

pitalizaciones por síndrome de Guillain-Barré. Esto representa una incidencia de 0.89 a 1.89 casos por 100,000 egresos hospitalarios.<sup>1,2,9,10</sup>

Entre las causas generales del síndrome de Guillain-Barré están las infecciosas y las no infecciosas.

Aunque a menudo no se logran identificar, entre las primeras hay distintos agentes causales:

- *Campylobacter jejuni* (20-50%).
- Citomegalovirus (10-22%).
- *Haemophilus influenzae* (13%).
- Virus de Epstein-Barr (10%).
- *Mycoplasma pneumoniae* (5%).

Se reportaron otros patógenos inusuales, como: varicela zoster y virus de hepatitis A.<sup>3,11</sup>

Hace poco, en zonas endémicas (por ejemplo, el sureste de México, Sudamérica, Islas del Pacífico), ha tomado relevancia la asociación entre arbovirus (principalmente Zika y chikunguña) y el síndrome de Guillain-Barré.<sup>1,2,12</sup> Esto amerita la vigilancia estrecha porque los pacientes manifiestan síndrome de Guillain-Barré aproximadamente 7 días después de la confirmación de laboratorio (por ejemplo, ARN por RT-PCR, IgM o IgG anti-chikunguña o anti-Zika).

Las causas no infecciosas son menos claras. Entre éstas, la vacunación contra influenza se ha relacionado (debido al ligero incremento de casos de síndrome de Guillain-Barré tras la vacunación de la gripe porcina en 1976) de manera marginal con un caso por millón de vacunas, desde entonces no ha habido aumentos con esa vacuna ni con otras.<sup>1,2</sup> Hasta la fecha, solo entre las publicaciones se reportaron dos casos asociados con vacunación, uno contra la influen-





za y el otro con la anti-tetánica. La cirugía se considera un detonante, principalmente las que implican hueso y tubo digestivo; sin embargo, la asociación es moderada. El cáncer rara vez desencadena el síndrome de Guillain-Barré; se ha manifestado como síndrome paraneoplásico en pacientes con cáncer de pulmón y gástrico.<sup>13</sup>

Respecto al embarazo, es complejo saber si hay relación de causa y efecto. De primera instancia, esto puede deberse a que la incidencia del síndrome de Guillain-Barré entre embarazadas y no embarazadas es similar.<sup>14</sup> Asimismo, las publicaciones existentes son escasas. A la fecha, entre reportes de casos y estudios de cohorte suman alrededor de 130 pacientes con este escenario tan específico.<sup>4,5,6,14-21</sup>

La edad promedio de las pacientes embarazadas afectadas con síndrome de Guillain-Barré es de 25.6 años de edad.<sup>4</sup> El síndrome de Guillain-Barré puede manifestarse en cualquier momento del embarazo: el 13% de los casos ocurre en el primer trimestre, el 47% en el segundo y el 40% durante el tercero. Aunque es menos frecuente, el síndrome de Guillain-Barré puede ocurrir en el puerperio, principalmente en las primeras dos semanas.<sup>14</sup>

## PATOGENESIS

Se considera una afección autoinmunitaria sobre los nervios periféricos porque se han encontrado depósitos de complemento, inmunoglobulinas e infiltración de macrófagos. Además, en la sangre de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré se han encontrado citocinas inflamatorias, linfocitos T activados y anti-gangliósidos.<sup>1,14</sup> Estos últimos elementos son los anticuerpos que aparecen según el área específica afectada (por ejemplo, GM1, GM1b, GD1a para variantes axonales motoras y sensitivas; GD1b para variantes sensitivas atáxicas; GQ1b y GT1a para síndrome de Miller-Fisher).<sup>22</sup>

Se dice que la causa autoinmunitaria radica en el mimetismo molecular iniciado por un agente infeccioso (aunque no siempre demostrable) que lleva al daño en los nervios periféricos.<sup>1,2</sup> Cuando el desencadenante no es una causa infecciosa el mecanismo es menos claro, pero se propone que situaciones que impliquen inflamación (por ejemplo, cirugías, vacunas, traumatismos, cáncer) pueden generar reacción cruzada y dañar los nervios periféricos. Independientemente de la causa, ésta genera la producción de anticuerpos que reaccionan con epítopes específicos de los gangliósidos. El resultante inmunocomplejo-epítope lleva a la activación y destrucción de las membranas de las neuronas:

- a. En el síndrome de Guillain-Barré clásico la destrucción ocurre en las células de Schwann.
- b. En el tipo axonal motor ocurre daño en los nódulos de Ranvier.<sup>2,14</sup>

De igual manera, los casos de mujeres embarazadas con síndrome de Guillain-Barré resultan en una situación inmunemente mediada. Esto se explica por el predominio de las células Th2, las cuales secretan citocinas antiinflamatorias no citotóxicas. Aun así, no existe un mecanismo específico del embarazo que predisponga al síndrome de Guillain-Barré, pero se supone que el estado hormonal activa una respuesta humoral y, principalmente, celular que estimula epítopes antigénicos sobre las estructuras nerviosas.

## CUADRO CLÍNICO

Clásicamente se ha descrito que una infección gastrointestinal (20%) o de las vías respiratorias (40%) precede una a cuatro semanas a las manifestaciones cardinales.

Las manifestaciones se describen como una debilidad progresiva (asociada con hipo o arreflexia),

relativamente simétrica, que inicia en las regiones distales de las extremidades inferiores para posteriormente ascender.<sup>1,2,5,14</sup> Por lo general, hay afectación leve de la sensibilidad (excepto AMAN) y de algún nervio craneal<sup>5</sup> y, con menor frecuencia, puede ocurrir con más afección de los músculos proximales, facial, oculomotora o bulbar (síndrome de Miller-Fisher), incluso con hiperreflexia.<sup>2,13,14</sup>

Además de la debilidad, el 20% de los pacientes puede tener síntomas de disautonomía (hiper o hipotensión, taqui o bradiarritmias, sudoración excesiva, íleo, retención urinaria).<sup>2,4,14</sup>

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad no hay marcador sensible y específico para diagnosticar el síndrome de Guillain-Barré. Se basa en la historia clínica, la exploración física y es confirmado por el líquido cefalorraquídeo y un estudio de neuroconducción.

En 1990 se refrendó lo encontrado en la cohorte de Asbury y colaboradores, lo que sirvió para proponer criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré que, a la postre, se sustituyeron por los criterios de Brighton (2011). En una revisión reciente se optó por la utilización de los primeros criterios porque ésta tiene la capacidad de identificar causas típicas y atípicas.<sup>23</sup>

Los criterios de Brighton consideran la debilidad flácida simétrica de las extremidades, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, que el curso clínico sea monofásico (con tiempo de aparición del nadir de 12 horas a 28 días), líquido cefalorraquídeo (LCR) con celularidad menor a 50 y proteínas altas, con un estudio de conducción nerviosa consistente con el diagnóstico y que no haya otro diagnóstico que explique la debilidad.<sup>12</sup>

El síndrome de Guillain-Barré tiene los siguientes subtipos:<sup>12,22</sup>

- Polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré clásico).
- Neuropatía axonal motora aguda (AMAN, por sus siglas en inglés).
- Neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN, por sus siglas en inglés).
- Síndrome de Miller-Fisher.

Existen otras variantes menos frecuentes dentro del espectro del síndrome de Guillain-Barré (ataxia sensitiva pura, encefalitis de Bickerstaff y variante sensitiva pura), pero aún se debate su inclusión debido a que no cumplen todos los criterios diagnósticos.<sup>12</sup> No hay casos descritos de embarazadas con estas variantes.

El líquido cefalorraquídeo tiene cambios característicos. Normalmente aparecen después de la primera semana del inicio de la enfermedad y se conocen como disociación albúmino-citológica (celularidad normal y aumento de proteínas), lo que se reporta en prácticamente todos los casos de embarazadas con síndrome de Guillain-Barré.<sup>1,2,5,12,15-21</sup>

Respecto a los estudios de conducción nerviosa se han descrito los criterios para demostrar la existencia de desmielinización. En la actualidad se utilizan los criterios de Hadden (1998), previamente revisados por Ho (1995). El diagnóstico se basa en la velocidad de conducción (< 90% del límite inferior normal), latencia distal (> 110% del límite superior normal), latencia de Onda F (> 120% del límite superior normal) y bloqueo de conducción (< 0.5% relación de la amplitud proximal y distal y > 20% del límite inferior de amplitud distal). Si el paciente cumple al menos uno de estos criterios en dos nervios o dos



criterios en un nervio se da el diagnóstico de la variante clásica. La variante AMAN no cumple ningún criterio mencionado, excepto que la amplitud distal es menos del 10% del límite inferior normal o si la amplitud distal es mayor del 80% en dos nervios.<sup>24</sup>

Los estudios de conducción nerviosa se realizan en el 70% de las embarazos con síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Guillain-Barré clásico es el más común (57%), seguido de AMAN (11%), síndrome de Miller-Fisher (3%) y AMSAN (1%). En el 20% de los casos descritos no se realizaron estudios de conducción nerviosa y en el 8% sí se realizaron, pero no se especificó la variante.<sup>4,5,6,14-21</sup>

Por último, los estudios moleculares (antigangliósidos: GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b) no se practican en la totalidad de los casos. De hecho, el reporte de los antigangliósidos se realiza en el 50% de las embarazadas con síndrome de Guillain-Barré, probablemente por disponibilidad y por no ser necesario para su diagnóstico.

## PRONÓSTICO

Las escalas EGRIS (*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score*) y EGOS (*Erasmus GBS Outcomes Score*) se utilizan para el pronóstico de la enfermedad. Toman en cuenta el número de días entre el inicio de la debilidad y el ingreso hospitalario, la existencia o no de debilidad facial o bulbar y la gravedad de la debilidad de las extremidades. Estas escalas sirven para saber la probabilidad de necesitar ventilación mecánica, así como la probabilidad de caminar en los próximos 6 meses.<sup>12</sup> Por último, la escala de Hughes gradúa la discapacidad [VI grados; va desde mínima afectación motora (I) hasta la necesidad de ventilación mecánica (V), o muerte (VI)] y determinará los cambios clínicos que puedan suceder (fluctuaciones) durante el tratamiento.<sup>23</sup>

A pesar de aportar información sobre el pronóstico, solo la escala de Hughes y la de EGOS se mencionan escasamente en los casos reportados entre embarazadas. La otra forma de pronosticar, al menos la necesidad de ventilación mecánica, es con volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1) y capacidad vital forzada (CVF). Las embarazadas con síndrome de Guillain-Barré que reportaron más de 1 L de FEV1 o más de 20 mL/kg de CVF no ameritaban soporte avanzado de vía aérea.

El 35% de las embarazadas con síndrome de Guillain-Barré requieren ser admitidas a unidades de cuidados intensivos y entre todos los casos el 21% requirió ventilación mecánica.<sup>5,6,15-21</sup> Respecto a la mortalidad del síndrome de Guillain-Barré nacional e internacional es del 10.5%.<sup>1,2,3</sup> Este desenlace es similar entre embarazadas, pero desde principios del milenio se han reportado menos del 2% de muertes maternas y el 3% han sido muertes intrauterinas y abortos.

## TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de las pacientes embarazadas con síndrome de Guillain-Barré es el mismo que el de una paciente sin embarazo. Solo la gravedad del caso dictará cuán agresivo es el soporte.<sup>14</sup>

Un posible empeoramiento del síndrome de Guillain-Barré puede ocurrir en las primeras 48 horas de iniciado el cuadro. La cuarta parte de los casos padecen insuficiencia respiratoria que amerita ventilación mecánica.<sup>2,14</sup> Si es el caso, hay que considerar que múltiples factores (propios del embarazo) incrementarán la posibilidad de fallos a la intubación. La mucosa de las vías respiratorias se vuelve más vascularizada y edematosa, lo que incrementa el puntaje de Mallampati.<sup>25</sup> A su vez, la propia larigoscopia puede inducir bradicardia e hipotensión materna.<sup>14</sup>

El manejo general debe incluir trombotoprofilaxis, nutrición enteral, rehabilitación y vigilancia continua ventilatoria y hemodinámica que incluya a la madre y al feto. El tratamiento específico debe iniciarse de inmediato, ya que su máximo beneficio se logra en las primeras cuatro semanas de iniciado el cuadro, por lo que se ha determinado que “el tiempo es nervio”.<sup>26</sup>

El tratamiento específico incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis (Pflex). La dosis de la IgIV (0.4 g/kg durante cinco días o 1 g/kg durante dos días) y el número de sesiones de Pflex (cinco sesiones en dos semanas) son las mismas que en pacientes embarazadas con síndrome de Guillain-Barré.<sup>9</sup> No se ha observado mayor beneficio con ambos tratamientos combinados. Lamentablemente, el 10% de las pacientes empeora pese al tratamiento adecuado, por lo que un retratamiento con IgIV debería considerarse<sup>23</sup> (situación no estudiada en embarazadas). Hasta la fecha no se han reportado complicaciones asociadas en este escenario específico.

Mientras sea dentro del tiempo especificado, la efectividad es comparativa entre ambas opciones, en embarazadas y en no embarazadas. Esto lo podemos comprobar al tomar en cuenta los casos reportados entre embarazadas: la mitad de los casos (51.1%) han recibido tratamiento con IgIV, y el restante repartido en casos tratados con Pflex (31.1%) y en casos que se manejaron de manera expectante solo con medidas de soporte (17%). Prácticamente todos los desenlaces fueron hacia la mejoría;<sup>3,7,8,9,15-21</sup> sin embargo, en este último rubro, solo falleció una paciente.<sup>27</sup>

### Situaciones obstétricas

A pesar de que se ha observado que entre las pacientes multíparas<sup>5</sup> y con preeclampsia existe el doble de riesgo de padecer síndrome de

Guillain-Barré,<sup>28</sup> el embarazo no afecta por sí mismo el curso de la enfermedad, por lo que culminar con el embarazo no cambiaría su pronóstico y solo debería hacerse por razones obstétricas.

Cuando la paciente entre en labor de parto, debemos considerar que por la falta de esfuerzo materno podrá ser necesaria la ayuda de un fórceps<sup>3</sup> o una ventosa (*vacuum*).<sup>5</sup> Aunque debemos considerar esta posibilidad, esto no fue tan necesario en los casos reportados. Alrededor del 20% de los partos fueron instrumentados (17% con fórceps y 3% con ventosas) y en el restante no hubo inconvenientes. De nuestro registro, se realizó cesárea en el 45.2% y los demás casos fueron partos.<sup>3,7,8,9,15-21</sup>

El control del dolor es fundamental porque la respuesta hemodinámica al dolor puede ser exagerada. Un mal manejo del dolor puede perpetuar eventos disautonómicos, lo que pone en riesgo a la madre y al feto. Debemos contemplar la administración de anestesia neuroaxial o incluso general en la que existe preocupación de la administración de succinilcolina por el riesgo de hipercaliemia.<sup>14</sup> A pesar de estas consideraciones en los casos descritos no hay alguno que reporte eventualidades relacionadas con el tipo de anestesia.<sup>5</sup>

Por último, debemos reiterar que el síndrome de Guillain-Barré no afecta la evolución del feto.<sup>9,14</sup> Solo los casos en que decida manejarse conservadoramente (sin tratamiento específico), que ocurran complicaciones críticas en la madre o que haya infecciones intrauterinas (citomegalovirus),<sup>4,14-21</sup> pueden tener desenlaces fatales. A excepción de los casos de muerte intrauterina, no hay reportes de muerte neonatal.<sup>5</sup> Entre los más de 100 casos solo se describió un caso de síndrome de Guillain-Barré neonatal que requirió ventilación mecánica y que respondió tras Pflex.<sup>29</sup>



## CONCLUSIONES

El síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad paralítica debido al daño autoinmunitario del nervio periférico. Se sugiere que entre las pacientes embarazadas y no embarazadas existe la misma probabilidad de padecer síndrome de Guillain-Barré. La peculiaridad de este escenario es que, al ser poco reportado, su identificación puede demorarse. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento específico del síndrome de Guillain-Barré puede acarrear complicaciones infecciosas, tromboembólicas o, incluso, las propias de un tratamiento erróneo y esto conllevaría a desenlaces tórpidos para la madre y para el feto.

## REFERENCIAS

- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-66. doi. 10.1016/S0140-6736(05)67665-9.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27. doi. 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
- Modi M, Singla M, Aggarwal N, Singla V, et al. Guillain-Barré syndrome in pregnancy: A rare complication of varicella. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010. doi. 10.1016/S1028-4559(10)60076-9.
- Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, et al. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome postpartum. *Epidemiology* 1998; 9 (6): 601-4.
- Sharma S, Sharma N, Masaraf H, Singh S. Guillain-Barré syndrome complicating pregnancy and correlation with maternal and fetal outcome in North Eastern India: A retrospective study. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18 (2): 215-218. doi. 10.4103/0972-2327.150608.
- Jiang GX, De Pedro-Cuesta J, Strigard K, Olsson T, et al. Pregnancy and Guillain-Barré syndrome: a nationwide register cohort study. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 192-200. doi. 10.1159/000109907.
- Meenakshi-Sundaram S, Swaminathan K, Karthik SN, Bharathi S. Relapsing Guillain-Barre syndrome in pregnancy and postpartum. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17 (3): 352-354. doi. 10.4103/0972-2327.138527.
- Vijayaraghavan J, Vasudevan D, Sadique N, Rajeswari KS, et al. A rare case of Guillain-Barre syndrome with pregnancy. *J Indian Med Assoc* 2006; 104 (5): 269-70.
- Gupta R, Chhabra B, Senthilnathan TA, Bharadwaj M, et al. Critical care of pregnant patient with Guillain-Barre syndrome. *Indian J Anaesth* 2003; 47 (1): 50-52.
- Medina BS, Vargas MD, Rodríguez LI, Orozco NA, et al. Descripción clínica y relación con la estancia hospitalaria de pacientes con síndrome de Guillain-Barré en un comunitario en México. *Rev Mex Neuroci* 2015; 16 (2).
- Breuer GS, Morali G, Finkelstein Y, Halevy J. A pregnant woman with hepatitis A and Guillain-Barré. *Clin Gastroenterol* 2001; 32 (2): 179-80. doi. 10.1097/00004836-200102000-00020.
- 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.
- Kim M, Hwang M, Park Y, Ahn Y, et al. Paraneoplastic Guillain-Barré syndrome in small cell lung cancer. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 295-300. doi. 10.1159/000437295.
- Pacheco L, Saad A, Hankins G, Chiosi G, et al. Guillain-Barre' syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 1105-10. doi. 10.1097/AOG.0000000000001716.
- Ono M, Sato H, Shirahashi M, Tomioka N, et al. Clinical features of Miller-Fisher syndrome in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 840680. doi. 10.1155/2015/840680.
- Bedenko AS, Sokolova MG, Sergeeva TV, Shcherbuk Y, et al. The case of Miller-Fisher syndrome during pregnancy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov* 2018;10 (3): 76-80. doi. 10.17816/mechnikov201810376-80
- Quintero PPP. Síndrome de Guillain-Barré y embarazo. *Rev Ciencias Médicas* 2015; 19 (5).
- Lupo J, Germe R, Jean D, Baccard M, et al. Guillain-Barré syndrome and cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Clin Virol* 2016; 79: 74-76. doi. 10.1016/j.jcv.2016.04.010.
- Favorette-Campanharo F, Martins-Santana EF, Gomes Pereira Sarmiento S, Mattar R, et al. Guillain-Barré syndrome after H1N1 shot in pregnancy: Maternal and fetal care in the third trimester-case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012; 2012: 323625. doi. 10.1155/2012/323625.
- Tomimatsu T, Sugihara M, Nagai T, Sunada T, et al. Guillain-Barré syndrome after trivalent influenza vaccination during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201: 225-6. doi. 10.1016/j.ejogrb.2016.03.031.
- Chan LY, Tsui MH, Leung TN. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 319-25. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.0473.x>.
- Dash S, Pai A, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome – challenges and needs. *Int J Neurosci* 2015; 125 (4): 235-240. doi. 10.3109/00207454.2014.913588.
- Rebollo-García D, González-Vargas PO, Salgado-Calderón I. Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Med Int Méx* 2018; 34 (1): 72-81.
- Alvarado J, Vergara L. Estudio electrodiagnóstico en síndrome de Guillain-Barré en adultos. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2016; 54 (2): 123-132. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272016000200006>.

25. Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, Swales H, et al. Guidelines for failed intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 2015; 70: 1286-1306.
26. Verboon C, van Doorn P, Jacobs B. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. Verboon C, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88 (4): 346-352. doi. 10.1136/jnnp-2016-314862.
27. Hukuimwe M, Matsa TT, Gidiri M. Guillain-Barré syndrome in pregnancy: A case report. *Womens Health (Lond)* 2017; 13 (1): 10-13. doi. 10.1177/1745505717704128.
28. Auger N, Quach C, Healy-Profítos J, Dinh T, et al. Early predictors of Guillain-Barré syndrome in the life course of women. *Int J Epidemiol* 2018; 47 (1): 280-288. doi. 10.1093/ije/dyx181.
29. Luijckx GJ, Vles J, de Baets M, Buchwald B, et al. Guillain-Barré syndrome in mother and newborn child. *Lancet* 1997; 349 (9044): 27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)24001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24001-8).

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3434>

## Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo

### Comprehensive and practical approach to thrombocytopenia in pregnancy.

José Antonio Aguilar-Hidalgo,<sup>1</sup> Jesús Duarte-Mote,<sup>4</sup> María Eugenia Ezeta Monroy,<sup>2</sup> Ruth Serdán-Gutiérrez,<sup>5</sup> Dafne Anaid Gutiérrez-Alvarado,<sup>3</sup> Julio César Ulloa-García,<sup>3</sup> Itzel Guadalupe Romero-Guzmán<sup>1</sup>

#### Resumen

La trombocitopenia se define como una cuenta plaquetaria menor de  $150 \times 10^9$ , es la segunda anomalía hematológica más frecuente en el embarazo. Su prevalencia es del 6.6 al 11.6%, y está condicionada por cambios fisiológicos y patológicos, de los cuales muchos son únicos en el embarazo. Entre las causas más frecuentes están: trombocitopenia gestacional en un 75%, del 15 al 20% se relaciona con trastornos hipertensivos, síndrome HELLP, preeclampsia, enfermedades inmunológicas y trombocitopenias microangiopáticas. Su abordaje debe ser multidisciplinario, en conjunto con manejo anestésico y perinatal vigilando las complicaciones y buscando la causa desencadenante. La mayor parte de las trombocitopenias son leves y su repercusión fetal es poco frecuente; sin embargo, es importante su reconocimiento y evaluación tempranos para poder discernir entre las alteraciones hemato-fisiológicas propias del embarazo y la trombocitopenia de enfermedades no asociadas con el mismo. Su diagnóstico es complejo; esta revisión pretende facilitararlo tomando en cuenta las causas más frecuentes no asociadas con el embarazo que pueden provocar esta discrasia sanguínea, realizando un abordaje desde el punto de vista del internista. El manejo médico es controvertido, porque algunas de estas afecciones pueden tener repercusión en la mortalidad materno-fetal. Es importante que el clínico valore la posibilidad de sangrado contra el costo-beneficio de las pruebas diagnósticas y procedimientos invasivos.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia; embarazo; síndrome HELLP, preeclampsia.

#### Abstract

Thrombocytopenia is defined as a platelet count lesser than  $150 \times 10^9$ , it is the second most frequent hematologic abnormality found in pregnancy. Its prevalence ranges from 6.6% to 11.6%, and is conditioned by physiological and pathological changes, of which many are unique in pregnancy. Among the most frequent causes are: 75% gestational thrombocytopenia, 15-20% is related to hypertensive disorders, HELLP syndrome, preeclampsia, immune diseases, microangiopathic thrombocytopenia. Its approach must be multidisciplinary in joint with anesthetic and perinatal management, monitoring complications and seeking the trigger etiology. Most of thrombocytopenias are mild and their fetal repercussion is rare; however, the early recognition and assessment is important in order to distinguish between the hemato-physiological alterations of pregnancy and pathological thrombocytopenia not associated with pregnancy. The diagnosis is complex, but this review has been carried out to facilitate it, taking into account the most frequent causes not associated with pregnancy that can cause this blood dyscrasia, making an approach from the point of view of the internist. Medical treatment is controversial, since some of these conditions may have an impact on maternal-fetal mortality. It is important that the clinician assess the possibility of bleeding against the cost-benefit of diagnostic tests and invasive procedures.

**KEYWORDS:** Thrombocytopenia; Pregnancy; HELLP syndrome; Preeclampsia.

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

<sup>2</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

<sup>4</sup> Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. Colegio de Medicina Interna de México, Fellow of American College of Physicians.

<sup>5</sup> Hematólogo, Centro Hemato-Oncológico ISSEMYM.

**Recibido:** 10 de agosto 2019

**Aceptado:** 5 de mayo 2020

#### Correspondencia

Jesús Duarte Mote  
jesuddm3@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Hidalgo JA, Duarte-Mote J, Ezeta-Monroy ME, Serdán-Gutiérrez R, Gutiérrez-Alvarado DA, Ulloa-García JC, Romero-Guzmán IG. Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 559-571.

## ANTECEDENTES

### Función plaquetaria en el embarazo normal

El embarazo normal muestra una inversión del volumen plaquetario medio y del conteo plaquetario. La activación plaquetaria es desencadenada por distintos procesos moleculares, como cambios morfológicos y liberación de gránulos intraplaquetarios que permiten su agregación.<sup>1</sup>

En pacientes embarazadas se ha visto que hay incremento en la agregación plaquetaria con aumento de la expresión de GP53, marcador lisosomal de membrana del tercer trimestre, a diferencia de las mujeres no gestantes, y disminución de la expresión de selectina-P (marcador de secreción de gránulos alfa). También se ha demostrado que hay aumento de la adhesión plaquetaria por aumento de la expresión de los receptores de fibrinógeno GPII/III.<sup>1</sup>

### Causas

El diagnóstico diferencial de la trombocitopenia es indispensable, por el riesgo importante de sangrado de la madre y del feto, además de las complicaciones inherentes a las enfermedades de base.

La causa más frecuente de trombocitopenia en el embarazo es la trombocitopenia gestacional, que no tiene significado clínico porque no implica riesgo a la madre o al feto. En contraste con la trombocitopenia inmunitaria primaria, que implica riesgo en el parto y hemorragia severa al feto. Otra afección que pone en riesgo a la madre y al feto es el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas), mismo que debe distinguirse de otros padecimientos raros, como anemia hemolítica microangiopática y púrpura trombocitopénica trombótica.<sup>2,3</sup> **Cuadros 1 y 2**

Dentro del abordaje de la trombocitopenia es indispensable distinguir entre las distintas afecciones causales. Puede realizarse el abordaje de diferentes maneras. En esta revisión sugerimos el algoritmo diagnóstico de la **Figura 1** para el abordaje de una trombocitopenia gestacional.

## TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

Llamada también trombocitopenia incidental del embarazo, es la causa más común durante el mismo. Se menciona en la bibliografía que su incidencia varía entre el 5 y el 11% en las mujeres embarazadas. Su causa es incierta; sin embargo, se cree que el aumento del aclaramiento y hemodilución propios del embarazo son los detonantes de tal alteración.<sup>1</sup> Otras causas asociadas son el aumento de activación y consumo periférico de plaquetas.<sup>3</sup>

La cuenta plaquetaria frecuentemente es mayor de 70,000, incluso, hasta el 70% de las cuentas plaquetarias se encuentran entre 130,000 y 150,000.<sup>3</sup> La trombocitopenia gestacional tiene algunas características fundamentales distintivas:

- En cualquier momento del embarazo (segundo o tercer trimestre)
- Asintomáticas, sin antecedente de sangrado.
- Sin antecedente de sangrado fuera del embarazo.
- Plaquetas regresan a la normalidad una a dos semanas posparto.
- No existe trombocitopenia neonatal asociada.
- Se ha asociado con trombocitopenia recurrente en embarazos subsecuentes en un 20%.<sup>4</sup>
- Frotis normal.<sup>3</sup>



**Cuadro 1.** Causas de trombocitopenia en el embarazo

Trombocitopenias en el embarazo	
Asociadas con el embarazo	Trombocitopenia gestacional: 70-80% Trombocitopenia con múltiples enfermedades sistémicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preeclampsia (severa) 15-20%</li> <li>• Insuficiencia hepática aguda del embarazo &lt; 1%</li> <li>• Síndrome HELLP</li> </ul>
Independiente del embarazo	<b>Congénita:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Von Willebrand tipo 2b &lt; 1%</li> <li>- Trombocitopenia hereditaria &lt; 1%</li> </ul> <b>Adquirida:</b> Mediada por mecanismos inmunitarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia autoinmunitaria 1-4%</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico &lt; 1%</li> <li>- Trombocitopenia inducida por medicamentos &lt; 1%</li> <li>- Síndrome hemolítico urémico</li> </ul> No mediada por mecanismos inmunitarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociada con infecciones: HIV, HCV, EBV</li> <li>- Enfermedades de médula ósea metastásicas (&lt; 1%)</li> <li>- Desnutrición, folato o vitamina B<sub>12</sub> &lt; 1%</li> <li>- Hiperesplenismo &lt; 1%</li> </ul>

Adaptado de la referencia 2.

Se considera un diagnóstico de exclusión porque no existe un estudio específico que ayude a confirmarlo.<sup>5</sup>

No hay indicación de tratamiento contra la trombocitopenia gestacional porque la mayor parte de las ocasiones es de alivio espontáneo. La anestesia epidural se considera segura con cuentas > 100,000 plaquetas, algunos estudios mencionan entre 50,000 y 70,000. El parto vaginal es sugerido si no hay contraindicación o comorbilidad agregada que lo impida.

### TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA PRIMARIA

La trombocitopenia puede complicarse hasta en el 10% de todos los embarazos. Ocurre en 1-2 de cada 1000 embarazos, y se relaciona con el 5% de los casos asociados de trombocitopenia.

Representa la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer y segundo trimestres.<sup>6</sup> Su fisiopatología está relacionada

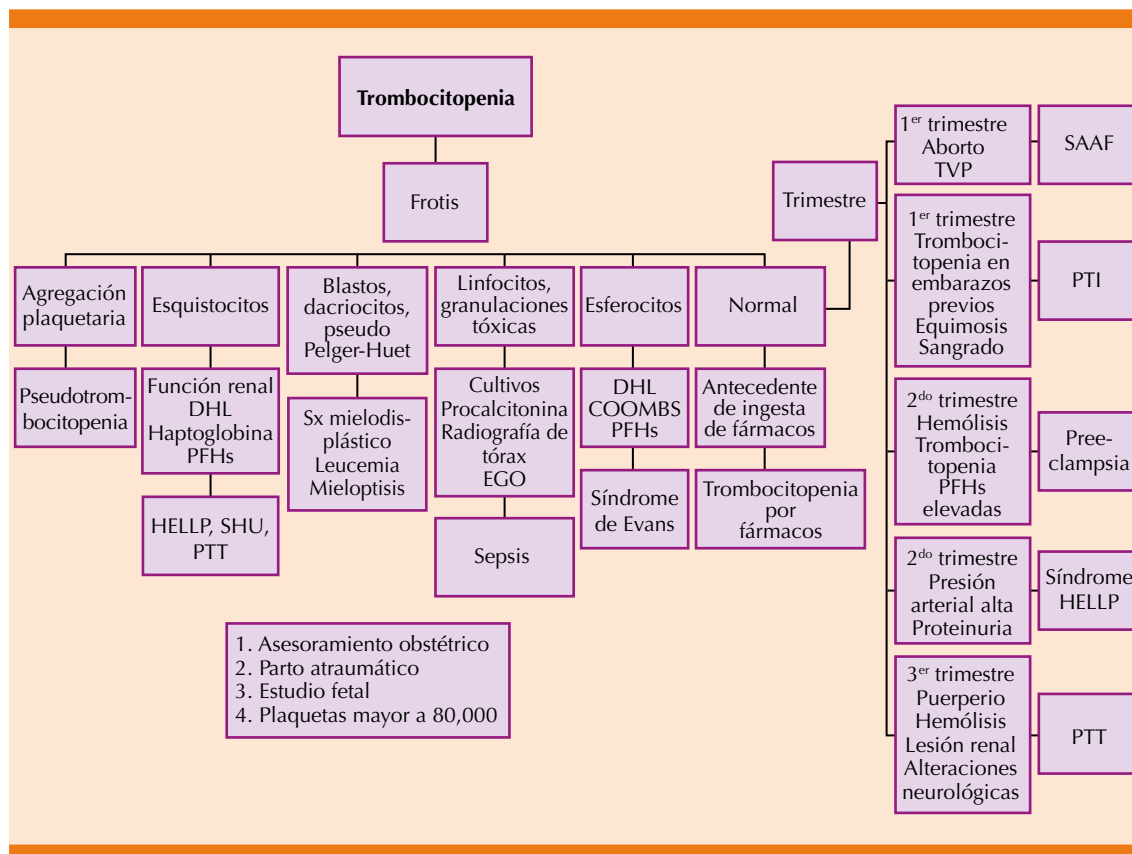
con anticuerpos IgG. Los anticuerpos reconocen epítopes expresados en las glucoproteínas como IIb/IIIa y de forma menos común en las glucoproteínas Ib/IX o Ia/IIa, esta interacción entre anticuerpo-plaquetas es identificada y se unen a los receptores Fcγ de los macrófagos primordialmente en el bazo.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica inmunitaria es más frecuente en las embarazadas que en las no embarazadas. Las pacientes manifiestan trombocitopenia asintomática en los estudios paraclínicos en la mayoría de los casos, debido a que los anticuerpos no tienen valor diagnóstico, el antecedente de partos con trombocitopenia pueden sustentarlo, además, una trombocitopenia severa < 50,000 en ausencia de antecedentes prenatales antes del embarazo hace el diagnóstico más probable, una trombocitopenia significativa que disminuye a medida que el embarazo progresa es característica de la púrpura trombocitopénica inmunitaria.<sup>4</sup>

**Cuadro 2.** Diagnósticos diferenciales de trombocitopenia en el embarazo<sup>2,4</sup>

Características	Trombocitopenia gestacional	Trombocitopenia inmunitaria primaria	Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de transaminasas, trombocitopenia)	Hígado graso en el embarazo	Síndrome hemolítico urémico	Púrpura trombocitopénica trombótica
Órgano blanco	Ninguno	Bazo	Hígado	Hígado	Riñón	Sistema nervioso central
Edad gestacional	Segundo-tercer trimestre	En cualquier momento	Segundo-tercer trimestre	Tercer trimestre	Posparto	Segundo trimestre
Hipertensión	No	No	Presente	Normal o alta	Normal o alta	Normal o alta
Hemólisis	No	No	Presente	Elevada	Presente	Grave
TP/TTP	Normal	Normal	Normal	Elevada	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal	Normal	Normal	Disminuido	Normal	Normal
Antitrombina III	Normal	Normal	Normal	Baja	Normal	Normal
Plaquetas	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	Muy altas	Disminuidas	Disminuidas
DHL	Normal	Normal	Alta	Muy alta	Alta	Alta
Bilirrubinas	Normal	Normal	Alta	Muy alta	Aumento en indirecta	Alta
TGO	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal	Normal o alta
Amonio	Normal	Normal	Normal o alto	Alto	Normal	Normal
Glucosa	Normal	Normal	Normal	Baja	Normal	Normal
Creatinina	Normal	Normal	Leve	Alta	Alta	Normal o alta
Trombocitopenia fetal	Ninguna	Posible	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Cuadro adaptado de la Guía de Práctica Clínica de Emergencias Obstétricas.



**Figura 1.** Algoritmo de trombocitopenia. SHU: síndrome hemolítico urémico; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica.

Dentro de la rutina diagnóstica debe realizarse biometría hemática con cuenta plaquetaria para excluir pseudotrombocitopenia. Además, debe realizarse PFH, HIB, EGO, HCV como pruebas complementarias. El aspirado de médula ósea no está recomendado, a menos que se identifiquen causas físicas poco comunes.<sup>4</sup>

El tratamiento requiere vigilancia adecuada del embarazo con citas preconceptionales cada dos semanas hasta la semana 28 de gestación y semanalmente después de la semana 36 de gestación.<sup>4</sup>

El manejo debe ser individualizado y basado en los síntomas del paciente y la cuenta plaquetaria,

considerando los distintos procedimientos que puedan realizarse (cesárea y anestesia).<sup>2,4</sup>

Se recomienda iniciar tratamiento en mujeres con conteo plaquetario menor de 10,000 en cualquier momento del embarazo, o menos de 30,000 en el segundo y tercer trimestres.

Los esteroides son la primera elección a dosis de 1 mg/kg al día (calculado con el peso pregestacional) o, bien, 40-60 mg/kg.<sup>7</sup> Otras alternativas terapéuticas incluyen la metilprednisolona 1 g vía IV o dexametasona 40 mg al día durante 4 días.<sup>2,4,8</sup>

Debe realizarse la evaluación integral de la paciente para detectar potenciales complicaciones

o efectos adversos (aumento de peso, parto prematuro, disminución de la mineralización ósea, abrupto placentario).<sup>4</sup>

El tratamiento con dosis altas (1 g/kg basado en el peso pregestacional durante dos días) de inmunoglobulina intravenosa se ha asociado con aumento rápido de plaquetas y con menos toxicidad. La IVIg se considera la primera línea de tratamiento contra la trombocitopenia severa y sangrado en el tercer trimestre. La esplenectomía es otra opción en quienes el tratamiento con esteroides o IVIg no fue exitoso.<sup>2,4,8</sup>

La remisión de la púrpura trombocitopénica inmunitaria se alcanza inicialmente en el 75% de los pacientes con esplenectomía. Se sugiere que se realice en el segundo trimestre porque antes puede inducirse parto prematuro y, si se realiza después, puede complicarse por el tamaño del útero gestante, se recomiendan los abordajes laparoscópicos.<sup>4</sup>

Los tratamientos citotóxicos o con agentes inmunosupresores deben evitarse en el embarazo, a excepción de la azatioprina, que tiene un perfil de seguridad adecuado y su administración puede ser indicada. Por último, para el manejo de parto vaginal y para cesárea una cuenta plaquetaria de 80,000 es suficiente.<sup>4</sup>

### Cuidado neonatal

Hasta el 10% de los recién nacidos tienen conteo plaquetario menor de 50,000 y de 1-4% menor de 20,000/L. El nadir de descenso plaquetario ocurre al día 3 o 5 después del término del embarazo. El predictor de severidad de trombocitopenia neonatal es la cuenta neonatal en los embarazos previos.<sup>6</sup>

Por último, debe tomarse en cuenta que los anticuerpos atraviesan la barrera placentaria ocasionando trombocitopenia fetal, misma que

se asocia con hemorragia intracraneal. Se han estudiado procedimientos invasivos, como escalpe fetal durante el parto o muestra percutánea de cordón umbilical; sin embargo, se relacionan con altas pérdidas fetales, por tal motivo hasta la fecha su utilidad clínica es limitada y se descarta su práctica.<sup>9</sup>

Todos los neonatos deben ser cribados con muestra de cordón umbilical y deben monitorearse cada 2 a 3 días hasta que se consideren estables. Si el conteo plaquetario es menor de 20,000 se sugiere inmunoglobulina intravenosa y ultrasonido transfontanelar. En estos casos puede considerarse la administración de esteroide.<sup>6,8</sup> **Cuadro 3**

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad adquirida de carácter autoinmunitario, asociado con eventos vasculares trombóticos, abortos y manifestaciones clínicas con afectación sistémica, puede ser primario o asociarse con otra enfermedad reumatológica (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Su pico de prevalencia es mayor en mujeres en edad reproductiva, con mayor incidencia con respecto al sexo masculino (relación 5:1).<sup>10</sup> En pacientes sanos se ha reportado en 1.0 al 5.6% y hasta un 40% de éstos se asocian con lupus eritematoso sistémico, pero menos del 40% con eventos trombóticos.

Los datos clínicos representativos de esta afección son cuadros de trombosis y pérdidas

**Cuadro 3.** Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria en el embarazo

Primera línea	Gammaglobulina intravenosa y esteroides prenatales
Segunda línea	Combinación terapéutica de esteroides y gammaglobulina, esplenectomía
Otras opciones con contraindicación relativa	Anti-D inmunoglobulina Azatioprina





gestacionales. En el **Cuadro 4** se describen las características de las distintas presentaciones clínicas de acuerdo con los últimos consensos internacionales y sus respectivas actualizaciones de 2006.<sup>10</sup>

### Etiología y fisiopatogenia

No existe hipótesis clara que demuestre la causa del síndrome antifosfolipídico hasta ahora; sin embargo, las siguientes son las mayormente aceptadas.

- Transferencia pasiva de los anticuerpos maternos al feto y recién nacidos.
- Asociación con HLA-DR4, DR7 DRw53 y C4.

Las moléculas de fosfolípidos se encuentran en toda superficie celular y se ven afectadas cuando hay exposición a distintos procesos infecciosos (VIH, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, tuberculosis, *Mycoplasma*, espiroquetas [infección por malaria]).<sup>10</sup>

Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden categorizarse como anticuerpos que prolongan los ensayos de coagulación (anticoagulante lúpico), mismos que reducen el potencial procoagulante y prolongan los tiempos de coagulación, además, son distintivos por tener como blanco moléculas que tienen cardiolipina en su estructura.<sup>10</sup>

Ambos anticuerpos muestran una afinidad específica por B2-glucoproteína I, proteína que forma parte de la capa de bifosfolípidos y que está asociada con riesgo alto de trombosis y embolismo.

Los anticuerpos antifosfolipídicos inducen la expresión del factor tisular, activación plaquetaria y de células endoteliales por medio de glucoproteínas y síntesis de tromboxanos, además de activación del complemento, este último asociado con pérdidas fetales, rasgo típico del síndrome. Por otro lado, los anticuerpos tienen también interacción con la anexina, un anticoagulante natural que se encuentra en el sincitiotrofoblasto.<sup>6,10</sup>

#### Cuadro 4. Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico puede ser diagnosticado con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio (con diferencia de más de 12 semanas o más de 5 años entre anticuerpos antifosfolipídicos positivos y una manifestación clínica)

##### Criterios clínicos:

- Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis, arterial, venosa o microvascular, ocurriendo en cualquier tejido u órgano.
- Morbilidad materna:
  - Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal después de 10 semanas.
  - Uno o más nacimientos de neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, preeclampsia severa o datos de insuficiencia placentaria.
  - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables, antes de 10 semanas de gestación, con exclusión de alteraciones maternas, hormonales, anatómicas, además de causas maternas y paternas cromosómicas.

##### Estudios de laboratorio:

- Anticoagulante lúpico presente en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia detectadas de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Anticuerpos anticardiolipinas o IgG, IgM o ambas en suero o plasma, presente a titulación de > 40 GPL o MPL o más de la percentila > 99 h en más de dos ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia detectados por ELISA.
- Anti B2-glucoproteína I anticuerpo o IgG, IgM o ambas en suero de plasma (titulaciones por percentila > 99) con al menos 12 semanas de diferencia detectadas por ELISA.

Obtenido de Antiphospholipid Syndrome Nature Review.

### Cuadro clínico

#### *Trombosis venosa*

Hasta el 2% de los pacientes con tromboembolismo venoso inician con esta manifestación clínica. La TVP ocurre en un 30 al 50% de pacientes con APS durante un seguimiento menor de 6 años.<sup>11</sup>

#### *Trombosis arterial*

El sitio más común es el sistema nervioso central, implicado hasta en un 50% y el infarto de miocardio en el 20%, otros lechos vasculares implicados incluyen el pulmón, la retina, el intestino, el bazo y las extremidades.<sup>10,11,12</sup>

#### *Complicaciones obstétricas y muerte fetal*

Entre las afecciones obstétricas, lo más frecuente es el aborto recurrente en el primer trimestre, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia e insuficiencia placentaria.<sup>10,11,12</sup>

#### **Cuadros 5 y 6 y Figura 2**

### **SÍNDROMES TROMBÓTICOS MICROANGIOPÁTICOS ASOCIADOS CON EL EMBARAZO**

En el contexto de una mujer gestante con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia deben considerarse tres síndromes: preeclampsia

#### **Cuadro 5.** Cuadro clínico del síndrome antifosfolípídico

Trombocitopenia con anticuerpos plaquetarios  
Coombs positivo  
Defectos valvulares cardiacos  
Livedo reticularis  
Infarto cerebral, migraña  
Daño renal, glomerulonefritis, nefritis lúpica, hipertensión arterial, esclerosis renal intersticial difusa  
Trombosis arterial o venosa (sitios inusuales)

sia con datos de severidad o síndrome HELLP, púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía mediada por complemento (síndrome hemolítico urémico atípico).<sup>9</sup> Estas afecciones ponen en riesgo la vida de la paciente, por tanto, requieren un reconocimiento temprano y manejo específico.<sup>9</sup>

### **PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA**

Es una afección rara, aguda y con alta mortalidad, su manifestación clínica se distingue por trombocitopenia, anemia hemolítica y trombosis microvascular, es causada por deficiencia de ADAMTS 13 y se caracteriza por actividad de ADAMTS 13 disminuida (< 10%) y presencia de anticuerpos IgG. La edad de aparición más frecuente es entre la tercera y cuarta décadas de la vida (edad reproductiva).<sup>11</sup>

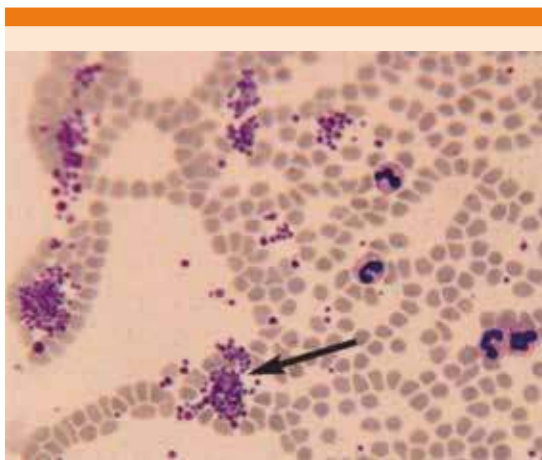
El embarazo es un factor predisponente de TTP aguda. La manifestación de esta enfermedad es mayor después de las 30 semanas de gestación; sin embargo, es la única TMA que ocurre en el primer trimestre del embarazo. Durante el abordaje de la TTP en el embarazo es necesario distinguir entre una TTP adquirida y una congénita para guiar la terapia inmunosupresora y, en caso de ser congénita, asegurar una terapia de plasma para los embarazos subsecuentes y evitar pérdidas fetales y recaída de la enfermedad no tratada.<sup>11</sup>

Se ha asociado con proteinuria, afección renal, cefalea, migraña, AIT, SIRA, depresión, embolismo pulmonar, colapso agudo, evento cerebral isquémico, dolor abdominal, afección renal. Se han hecho estudios de asociación de los síntomas con una TTP congénita y adquirida, entre ellas las más significativas son: AIT, migraña, cefalea y afección renal, más frecuentes en la congénita.<sup>11</sup>

**Cuadro 6.** Tratamiento contra el síndrome antifosfolípido

Manifestaciones clínicas-serológicas	Tratamiento sugerido
Portadores de títulos significativos de aPL	Monitoreo en unidades de maternidad. Identificar factores de riesgo cardiovascular Considerar heparina de bajo peso molecular en pacientes con riesgo cardiovascular o inmovilidad
Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y aPL positivos sin trombosis	Hidroxicloroquina + aspirina a dosis bajas Asesoramiento individual depende de los anticuerpos Apl
Aborto con anticuerpos positivos	Heparina de bajo peso molecular, dosis profiláctica durante el embarazo Dosis baja de aspirina
Pérdidas fetales tardías/preeclampsia a pesar de dosis profilácticas	Heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas Dosis bajas de aspirina
Posparto. Todas las pacientes con aPL positivos	Durante 6-12 semanas posparto Continuar el mismo tratamiento que en el embarazo Si no se ha iniciado, iniciar en pacientes con alto riesgo trombótico
Metas de INR	INR: 2.0-3.0 mayoría de pacientes INR: 3.0-4.0 paciente con trombosis arterial
Fármaco de elección	Heparina de bajo peso molecular Aspirina a dosis bajas (75-100 mg)

Adaptado de: Obstetric antiphospholipid syndrome.



**Figura 2.** Frotis de agregación plaquetaria. Adaptada de la referencia 2.

La pérdida del embarazo ocurre con mayor frecuencia en el segundo trimestre y el tratamiento durante el mismo mejora de forma importante el pronóstico. La restricción de crecimiento intrauterino debido a la inadecuada función placentaria es la causa de muerte más frecuente.<sup>11</sup>

Los estudios demuestran que los pacientes con TTP no relacionada con el embarazo y medición del ADAMTS 13 normal en el embarazo subsecuente son buenos indicadores predictivos de recaídas. Además, la aparición del padecimiento de manera temprana (antes de 20 semanas de gestación) o tardía (más de 30 semanas de gestación) es de buen pronóstico en comparación con 20 a 29 semanas de gestación.

Debe vigilarse estrechamente la actividad de ADAMTS 13 porque la disminución del 10% se asocia con eventos de trombosis microvascular y la determinación de anticuerpos orientará entre una TTP adquirida (presentes) o congénita (ausente) y, por consiguiente, establecer la pauta terapéutica específica.

Las recomendaciones en TTP congénita incluyen la administración de plasma (10 mL de 8 a 10 semanas de gestación cada dos semanas en combinación con LDA, se recomienda que el trabajo de parto sea entre las semanas 36 y 38.<sup>11</sup>

Si las plaquetas disminuyen por debajo de 150,000, se sugiere incrementar la terapia en cualquier estado, según se requiera.

Otra recomendación sugiere terapia con aspirina 75 mg al día y heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (dalteparina 5000 UI vía subcutánea) una vez que el conteo plaquetario llegue por arriba de 50,000.<sup>9</sup>

Antes del parto se recomienda la plasmaféresis para asegurar concentraciones adecuadas de ADAMTS13, si no se realiza intercambio de plasma profiláctico.<sup>9</sup>

La pérdida de bienestar fetal y RCIU son indicaciones para la interrupción del embarazo, si no se da terapia de plasma profiláctico en TTP congénita, el riesgo de recaída en los embarazos subsecuentes se incrementa hasta en un 100%.<sup>9</sup>

## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El síndrome hemolítico urémico atípico es una variante de microangiopatía trombótica, caracterizada por activación excesiva del complemento.<sup>13</sup>

Sus características principales son la anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia y lesión renal aguda.<sup>13</sup>

Se ha asociado con mutaciones de genes que codifican el complemento (factor H, factor I, cofactor de proteínas de membrana y trombo-modulina).

Se clasifica como típico (asociado con toxina Shiga) y atípico (relacionado con mutaciones genéticas asociadas con el sistema de complemento).<sup>14</sup>

El embarazo es un detonante particularmente en el periodo posnatal, ya que el complemento aumenta durante este periodo para evitar el daño causado por la expresión de proteínas reguladoras del mismo. La ausencia de éstas en el periodo posnatal provoca que se manifieste tal enfermedad. Ocurre en un caso de cada 250,000 embarazos. El 79% sobreviene durante el periodo posnatal.<sup>15,16</sup>

El diagnóstico se sospecha en pacientes con anemia hemolítica no autoinmunitaria, lesión renal aguda y existencia de células fragmentadas; debe realizarse determinación de ADAMTS13, heces fecales y PCR para *E. coli* 0157.<sup>14</sup>

Para identificar las mutaciones en el complemento se requieren pruebas ADN específicas en búsqueda de C3, FB, FH F1 y CD46.

El tratamiento consiste en infusión de plasma fresco congelado o plasmaféresis. La administración de plasmas frescos congelados suministra proteínas reguladoras normales de la cascada del complemento alternativo, y la plasmaféresis intenta eliminar las proteínas disfuncionales o anticuerpos contra las fracciones del complemento.<sup>13</sup>

En el embarazo el tratamiento inicial es la plasmaféresis. Antes de ésta, debe realizarse un panel viral y vacunación de pacientes susceptibles. Se sugieren sesiones diarias de plasmaféresis usando dos volúmenes plasmáticos en adultos con reducción diaria cuando las plaquetas se acerquen a 150,000 al menos tres días. Si no hay mejoría se sugiere inicio de eculizumab.<sup>13</sup>

Si no es posible iniciar con plasmaféresis en las primeras 24 horas deberá administrarse infusión de plasma fresco congelado 10-20 mL/kg consi-



derando en todo momento datos de sobrecarga o arresto cardiaco.<sup>15</sup>

## SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP es una complicación del embarazo caracterizada por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas que ocurre en el 0.5 al 0.9% de los casos de preeclampsia y en el 10 al 20% de los casos de preeclampsia severa. El 70% de los casos ocurre antes del parto y el resto hasta 48 horas posparto.<sup>1,2,7,8</sup>

El acrónimo fue sugerido por Wenstein en 1982 y describe la existencia de hemólisis, plaquetas bajas y elevación de enzimas hepáticas. La incidencia es de hasta 20% en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad.<sup>1,2,7,8</sup>

La fisiopatología se relaciona con daño endotelial y vasoespasmio subsecuente, con activación plaquetaria, disminución de la liberación del factor relajante derivado del endotelio. Otros factores asociados incluyen la activación con liberación de anafilotoxinas y óxido nítrico.<sup>1,2,7,8</sup>

### Hallazgos clínicos y de laboratorio

En el frotis sanguíneo pueden encontrarse esquistocitos (células en casco) que reflejan el daño a los eritrocitos, existe aumento de DHL y disminución de las concentraciones séricas de haptoglobinas (25 mg/dL), tales cambios se consideran marcadores tempranos del síndrome HELLP.<sup>1,2,7,8</sup>

La trombocitopenia es la alteración en la hemostasia más temprana y frecuente. La disminución de las plaquetas menor a 50,000 y de los productos de la degradación de fibrina pueden orientar hacia una coagulopatía diseminada.<sup>1,2,7,8</sup>

El incremento de la AST y DHL es marcador fiable de mortalidad materna.

Entre los síntomas más comunes están el dolor en el epigastrio, el hipocondrio derecho, náusea o vómito, estos últimos son factores de riesgo importantes de morbilidad materna. La hipertensión y proteinuria se asocian en el 85% de los casos; sin embargo, pueden estar ausentes en el síndrome HELLP.

Para establecer el diagnóstico completo del síndrome HELLP es necesario cumplir las siguientes características: DHL > 600, plaquetas < 100,000, AST > 70 UI.<sup>1,2,7,8</sup>

En pacientes con síndrome HELLP y embarazo mayor de 34 semanas de gestación debe optarse por la interrupción del mismo de manera inmediata; si la paciente se encuentra antes de la 34 semana de gestación debe llevarse a cabo el término del embarazo si las condiciones no se controlan rápido. Debe iniciarse tratamiento de la hipertensión si éste está indicado. El tratamiento y recomendaciones se resumen en el **Cuadro 7 y Figura 3.**<sup>1,2,7,8</sup>

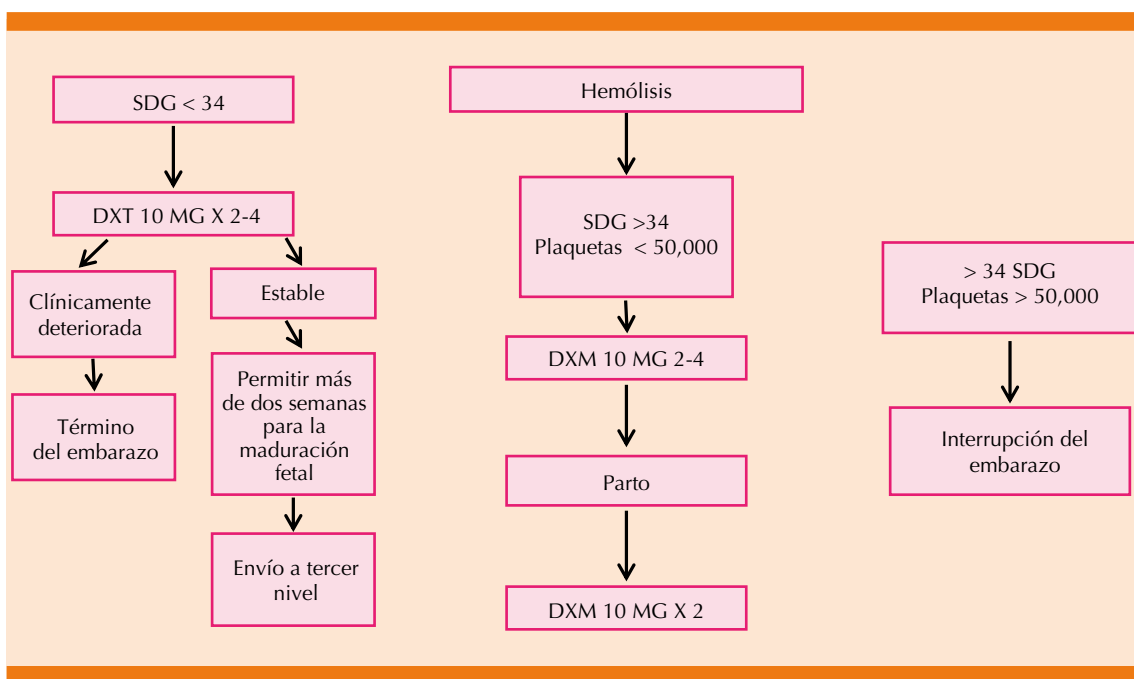
## CONCLUSIONES

El embarazo es un detonante de múltiples enfermedades por los cambios fisiopatológicos que ocurren durante el mismo, por tanto, es de suma importancia tener en cuenta una amplia gama de diagnósticos diferenciales, manifestaciones clínicas durante el mismo y tratamiento acorde con las guías establecidas. El objetivo de esta revisión es dar un panorama amplio al médico internista, así como al equipo multidisciplinario para el manejo de la paciente embarazada.

**Cuadro 7.** Conducta terapéutica a seguir en el síndrome HELLP

Tratamiento	Indicaciones
Término del embarazo	Menos de 34 semanas de gestación: se sugiere si las condiciones no se controlan rápido Más de 34 semanas de gestación: término del embarazo de manera pronta
Transfusión de plaquetas	< 20,000: está indicado > 20,000 y se planea a cesárea, llevar a 50,000 como mínimo
Anestesia epidural	70,000 plaquetas: está indicado
Embarazo menor de 34 semanas de gestación	Esteroides antenatales

Tomado de: Guía de Práctica Clínica de Emergencias Obstétricas.



**Figura 3.** Manejo sugerido en el síndrome HELLP.

Tomada de: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013.

**REFERENCIAS**

1. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, et al. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. Platelets 2010; 21 (8): 587-95. doi. 10.3109/09537104.2010.509828.
2. Bergmann F, Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795-802. doi. 10.3238/arztebl.2015.0795.
3. Bockenstedt PL. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 293-310. doi. 10.1016/j.hoc.2011.01.004.
4. Thrombocytopenia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 207. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019; 133: e181-93. doi. 10.1097/AOG.0000000000003100.
5. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23 (6): 1299-1316. doi. 10.1016/j.hoc.2009.08.005.





6. Strong J. Bleeding disorders in pregnancy. Elsevier Science. Curr Obstet Gynaecol 2003; 13: 1-6.
7. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, et al. Antiphospholipid syndrome. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 17103. doi. 10.1038/nrdp.2017.103.
8. IMSS-436-11 Detección y Tratamiento Oportuno de las Emergencias Obstétricas.
9. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 644-648. doi. 10.1182/asheducation-2015.1.644.
10. Myers B, Pavord S. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstet Gynaecol 2011; 13: 15-21. <https://doi.org/10.1576/toag.13.1.15.27636>.
11. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood 2014; 124: 211-219. doi. 10.1182/blood-2014-02-553131.
12. Myer B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol 2012; 158 (1): 3-15. doi. 10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x.
13. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. Lupus Sci Med 2018; 5: e000197. doi. 10.1136/lupus-2016-000197.
14. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. CJASN 2017; 12 (8): 1237-1247. doi. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
15. Yenerel MN. Atypical uraemic haemolytic syndrome in pregnancy: Differential diagnosis from TTP/HUS and management. Turk J Haematol 2014; 31 (3): 216-225. doi. 10.4274/tjh.2013.0374
16. Kadir RA, McLintock C. Thrombocytopenia and disorders of function in pregnancy. Semin Thromb Hemost 2011; 37 (6): 640-52. doi. 10.1055/s-0031-1291374.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463>

## Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad

### Autonomous activity behavior and its relationship with obesity.

Alexis Espinoza-Salinas,<sup>1,2,4</sup> José González-Jurado,<sup>2</sup> Arnaldo Burdiles-Álvarez,<sup>3,4</sup> Giovanni Arenas-Sánchez,<sup>1,4</sup> Edson Zafra-Santos<sup>5</sup>

#### Resumen

La obesidad es un problema creciente en todo el mundo, se asocia con múltiples comorbilidades y creciente mortalidad. Si bien los esfuerzos en comprender los mecanismos fisiológicos relacionados con este trastorno han ayudado a entender mejor su prevalencia y consecuencias, los mecanismos fisiopatológicos vinculados con los trastornos metabólicos aún no son del todo claros. En este contexto, la hiperactivación del sistema nervioso simpático desempeña un papel importante en la obesidad, que podría estar vinculado con la aparición posterior de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. De hecho, las estrategias de tratamiento comúnmente recomendadas para pacientes con obesidad, como la dieta y el ejercicio para inducir la pérdida de peso, se asocian secundariamente con una inhibición simpática. Por tanto, cobra especial relevancia describir los mecanismos que vinculan la obesidad, sus estados comórbidos y la activación del sistema nervioso simpático. Investigadores han propuesto diversas teorías para vincular estos fenómenos, parcialmente conocidos hasta ahora.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad; diabetes mellitus; desbalance autonómico; inflamación; leptina.

#### Abstract

Obesity is a growing problem all around the world associated to multiple comorbidities and rising mortality. While efforts to comprehend physiological mechanisms involved in this disease have helped to better understand its prevalence and sequels, exact compromised mechanisms involved in metabolic changes are not fully understood. In this context, sympathetic nervous system hyperactivation counts on an important role on obesity, which could be related to the sequential development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In fact, commonly recommended strategies for obesity intervention, as diet and exercise aiming to weight loss, secondary associates to sympathetic inhibition. Thus, takes special relevance describe the exact mechanisms which link obesity and sympathetic nervous system activation. Researchers have proposed several theories to link these phenomena, until now, partially known.

**KEYWORDS:** Obesity; Diabetes mellitus; Autonomic nervous system diseases; Inflammation; Leptin.

<sup>1</sup> Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

<sup>3</sup> Centro de Medicina del Deporte, Clínica las Condes, Santiago, Chile.

<sup>4</sup> Centro de Ejercicio Adaptado, YMCA, Chile.

<sup>5</sup> Universidad de Santiago, Chile.

**Recibido:** 22 de agosto 2019

**Aceptado:** 21 de octubre 2019

#### Correspondencia

Alexis Espinoza Salinas  
alexisespinozasa@santotomas.cl

#### Este artículo debe citarse como:

Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Burdiles-Álvarez A, Arenas-Sánchez G, Zafra-Santos E. Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 572-579.



## ANTECEDENTES

La obesidad se caracteriza por ser un trastorno metabólico de origen multifactorial con aumento en la incidencia en países industrializados y en vías de desarrollo, que ha llevado al incremento de comorbilidades asociadas, principalmente enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

En esta línea, la obesidad se ha considerado el nexo causal de los diferentes trastornos metabólicos que estarían asociados con la hiperactivación crónica del sistema nervioso simpático. En sujetos obesos se han registrado estados de hiperexcitación simpática relacionados con aumento en la excreción urinaria de noradrenalina, mayor actividad nerviosa simpática muscular y mayor concentración plasmática de noradrenalina. Una alteración heterogénea de la actividad simpática podría contribuir a una termogénesis deficiente, un balance energético positivo y, finalmente, al aumento de peso. De esta manera, una respuesta simpática exacerbada en reposo podría predisponer a un individuo a la insulinorresistencia, hipertensión, enfermedad renal crónica y anomalías cardíacas, como la disfunción diastólica y la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>2</sup>

Por otra parte, un balance energético positivo se relaciona con remodelado estructural y funcional del tejido adiposo, que desencadenaría una reacción inflamatoria por un fenómeno inflamatorio agudo recurrente y no resuelto con premura, activando un estado inflamatorio crónico leve conocido en la actualidad como lipoinflamación, causante de la disfunción del metabolismo de la glucosa y la consecuente hiperinsulinemia. Además, la obesidad se vincula con mayor liberación de adipocitocinas, entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), resistina y adiponectina.<sup>3</sup> Se establece, por ende, una estrecha asociación entre la insulinorresistencia y la obesidad, rela-

cionadas con un estado de hiperinsulinemia, que generaría una alteración en el balance autonómico del corazón,<sup>4,5</sup> disminuyendo la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del sistema nervioso autónomo (SNA).<sup>6</sup> Asimismo, la obesidad se ha asociado con alteraciones en la función del SNA debido a una alteración en la descarga simpática muscular, renal, hepática, cardíaca y del tejido adiposo.<sup>7,8</sup> Esta última se ha relacionado con mayor descarga simpática en condiciones de reposo,<sup>9</sup> además de tener una menor actividad vagal vinculada con disminución de la sensibilidad barorrefleja.<sup>10</sup>

Uno de los métodos que evalúan la actividad autonómica es la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC), definida como la variación de los intervalos RR consecutivos de los complejos QRS del electrocardiograma, proporcionando información de la modulación simpático-vagal cardíaca.<sup>11</sup> Para el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco se utilizan métodos no lineales, temporales y espectrales. Estos últimos permiten analizar la frecuencia de las bandas ULF (ultra baja frecuencia), VLF (muy baja frecuencia), LF (baja frecuencia), HF (alta frecuencia) y VHF (muy alta frecuencia). Al considerar los valores de LF y HF puede establecerse el cociente LF/HF para determinar el equilibrio autonómico en reposo.<sup>12</sup>

Los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático siguen siendo inespecíficos. Los investigadores han propuesto diversas teorías para vincular tal fenómeno, no obstante, la evidencia científica no es categórica en describir esos mecanismos.<sup>13</sup>

## MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE a través de Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Cochrane

Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), SciELO ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), LILACS ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org)) y ScienceDirect ([www.sciencedirect.com/](http://www.sciencedirect.com/)).

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando los términos Medical Subject Heading Terms (MeSH): “Autonomic disease”, “Obesity”, “Leptin”, “Insulin” y “Cytokines” en forma individual o en conjunto con los operadores booleanos “AND” “OR” con la finalidad de obtener resultados concretos y dirigidos a nuestro objetivo.

La búsqueda electrónica se realizó hasta el 10 de enero de 2019 y se limitó a artículos publicados en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron mediante lectura crítica a los resúmenes, texto completo o ambos, donde fueron evaluados e incluidos según los siguientes criterios: artículos originales o revisiones, realizados en humanos de uno y otro sexo. Se excluyeron los artículos que correspondían a editoriales y realizados en otros animales. En caso de discrepancias, éstas se resolvieron mediante discusión y consenso de los autores en función de la relevancia y relación de los artículos con el objetivo de estudio de esta revisión.

## RESULTADOS

### Mecanismos de activación simpática

#### *Hiperinsulinemia*

El aumento de las concentraciones de insulina es una consecuencia indirecta de la obesidad, producido por los fenómenos de inflamación sistémica e insulinoresistencia, que requiere la progresiva sobreproducción de insulina para mantener el control glucémico dentro de parámetros funcionales.<sup>14</sup> Hace tres décadas se estableció la relación entre la enfermedad metabólica y la alteración de la descarga autonómica, sugiriendo desde el inicio que estas alteraciones

estaban relacionadas con el aumento de las concentraciones de insulina, pero sin poder demostrar una asociación causal.<sup>15</sup>

El estudio de la función autonómica en pacientes con insulinoresistencia, con o sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ha mostrado una alteración característica compuesta por: *i*) hipotonía vagal, que se evidencia como la disminución de componentes temporales de alta frecuencia de la VRC;<sup>16,17,18</sup> *ii*) desensibilización de los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, posiblemente por alteración del intercambio de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, con disminución de la sensibilidad barorrefleja;<sup>19</sup> *iii*) aumento de la descarga simpática, expresado como aumento de la frecuencia cardíaca de reposo y por relación de los componentes temporales de alta y baja frecuencia de la VRC que expresan esta mayor descarga simpática,<sup>20,21</sup> y *iv*) abolición de la respuesta simpático-inhibitoria del territorio esplácnico y renal, fisiológica en el estado posprandial, que resulta en una respuesta paradójica en las personas obesas con insulinoresistencia.<sup>22</sup> Los efectos centrales estarían producidos a través de la ruta que hiperpolariza las neuronas del núcleo dorsal motor del vago y del núcleo del tracto solitario, parcialmente asociada con la hiperinsulinemia, tanto como con fenómenos proinflamatorios y alteración de otros péptidos neuroreguladores como la hormona liberadora de tirotrina (TRH).<sup>17,18</sup> En tanto que los efectos periféricos estarían relacionados con efectos en corrientes iónicas específicas en los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, como con una desensibilización de una vía vagal aferente, estimulada por colecistocinina y leptina gástrica.<sup>22</sup>

A pesar de lo descrito, parece ser que la principal asociación entre la hiperinsulinemia y la alteración autonómica corresponde a una relación directa, es decir, la hiperactividad simpática desencadenada por otros mecanismos produce progresión



de la insulinoresistencia y, en consecuencia, una mayor necesidad de secreción insulínica con hiperinsulinemia progresiva. La razón de lo anterior está planteada desde la disminución de la perfusión de los tejidos insulinosensibles, particularmente del músculo estriado, como consecuencia de la hiperadrenergia simpática y la mayor liberación de renina con aumento difuso de la resistencia vascular, que limita la captación de glucosa en el tejido muscular.<sup>23</sup>

### *Factores proinflamatorios*

Las citocinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas.<sup>24</sup> Entre las adipocitocinas más importantes destacan: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), resistina, visfatina y la adiponectina. Además de otras que se producen en el tejido adiposo: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína quimioatrayente de monocito 1 (MCP-1).<sup>25</sup>

En condiciones de obesidad, el excedente energético se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo, generando un crecimiento del mismo mediante mecanismo de hiperplasia; sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar el exceso de adiposidad, comienzan a aumentar los depósitos de grasa visceral, estableciendo aumento de la masa grasa mediante mecanismo de hipertrofia, lo anterior induce el incremento de los mediadores inflamatorios a partir del tejido graso, cuya consecuencia es la instauración de un remodelado en estructura y función, promoviendo un proceso inflamatorio. Asimismo, el equilibrio energético positivo genera un cambio en el estado de los macrófagos, reclutando y activando a macrófagos antiinflamatorios a un estado proinflamatorio.<sup>3,25,26</sup> Como resultado de lo anterior, el infiltrado de macrófagos proinflamatorios, responsable de la secreción de citocinas proin-

flamatorias, podría representar más del 50% de TNF- $\alpha$  desde el tejido adiposo, que juega un papel fundamental en la insulinoresistencia, afectando la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también se relaciona con la resistencia insulínica periférica, debido a una disminución funcional y estructural de las proteínas sustrato de insulina (IRS),<sup>27,28</sup> estableciendo un estado de hiperinsulinemia. Se ha tratado de explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina alcanzan el hipotálamo y se relacionan con la activación de la ruta de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de melanocortina (MC4). La activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente por los procesos de señalización directos e indirectos. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la activación de la descarga autonómica desde el tronco del encéfalo es dependiente de una ruta metabólica asociada con la IRS-2 y PI3K,<sup>29</sup> que produce hiperpolarización por un mecanismo ATP-K dependiente desde el núcleo del tracto solitario. Se considera entonces que el aumento de TNF- $\alpha$  circulante produce una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, aumentando la descarga simpática cardíaca y renal, sin mejorar la termogénesis.<sup>18</sup>

### *Hiperleptinemia*

Es bien conocida la función de la leptina como un importante agente hormonal producido por el tejido adiposo y cuyo efecto se asocia con la pérdida de peso, a través de dos vías que incluyen disminución de la ingesta alimentaria con efecto sacietógeno y, por otro lado, un incremento del gasto energético, ambas por regulación a nivel hipotalámico. Además de esto, existe consenso respecto al papel regulador de la leptina en la sensibilidad a la insulina y el consumo periférico de glucosa.

En personas con incremento de la masa grasa se observan concentraciones aumentadas de leptina sin mayor efecto sacietógeno ni termogénico, por lo que se ha planteado como mecanismo originario de la obesidad la resistencia a los efectos de esta hormona de manera similar a lo que sucede con la insulinoresistencia. Si bien este fenómeno de resistencia a la leptina produce menor actividad termogénica por menor descarga simpática sobre el tejido adiposo, la descarga sobre los terminales vasculares y particularmente sobre el parénquima renal no está disminuida, constituyéndose en un factor predisponente de hipertensión arterial y complicaciones vasculares asociadas a largo plazo en esta población. En esta línea, la evidencia sostiene que las concentraciones de leptina se relacionan inversamente con la actividad parasimpática en niños, y en niñas se relaciona directamente con mayores valores de potencia espectral en determinaciones de VRC, con mayores LF y relación LF/HF, sugerentes de predominio simpático.<sup>30</sup> El papel de la leptina en la aparición de la hipertensión se fundamenta en experimentos con ratas donde al bloquear los receptores de leptina se restauró la función de la presión arterial y la función endotelial asociada con una activación de la proteína tirosina fosfatasa 1b. La hipersensibilidad a la leptina y la obesidad incrementan las concentraciones plasmáticas de aldosterona y la expresión suprarrenal de CYP11B2, lo que se confirma por antagonismo crónico del receptor de leptina, que reduciría las concentraciones de aldosterona, reduciendo la presión arterial y mejorando la función endotelial en ratones hembras hiperleptinémicas sensibilizadas con leptina y obesas.<sup>31</sup> Trabajos realizados en modelos de experimentación en ratas demostraron que la leptina incrementa la actividad del núcleo arcuato y paraventricular, resultando en un efecto estimulador hepático por el sistema nervioso simpático, a través de la estimulación de una vía que afecta la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) pero no directamente a la proteína cinasa

dependiente de AMP (AMPK), lo que supone una especificidad de la acción estimulante simpática en este sistema de señalización, en tanto que la actividad hepática regulada por descarga parasimpática sí se asoció con activación de la ruta combinada PI3K-AMPK con la estimulación del núcleo arcuato.<sup>32</sup> Probablemente los efectos de la leptina a nivel del núcleo arcuato, cuando se excitan neuronas de tipo estimulante, inducen secreción POMC, y cuando se excitan neuronas de tipo inhibitorio se estimula la secreción del péptido relacionado con el agouti (AgRP), siendo estos péptidos los neurotransmisores implicados en la señalización de las vías hipotálamo-reticulares que controlan la actividad autonómica regulada por la leptina.<sup>33</sup> Asimismo, la leptina muestra efecto estimulante de la actividad del sistema nervioso simpático proveniente del núcleo paraventricular cuando se inhibe la secreción de neuropéptido Y.<sup>34</sup>

### Adiposidad

El incremento del tejido adiposo se vincula con mayor activación simpática, la grasa abdominal es un determinante de la descarga en condiciones de reposo.<sup>35</sup> Por otra parte, los productos de la grasa visceral, como los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y la leptina, podrían contribuir a la activación simpática y a la aparición de insulinoresistencia en personas con obesidad abdominal, en este sentido los antígenos derivados de la grasa perivascular que rodea la aorta podrían promover la infiltración de leucocitos en la aorta, el riñón y el SNC, y conducir a la activación simpática y a la hipertensión.<sup>36,37</sup> Maisson y su grupo<sup>38</sup> demostraron la asociación entre la concentración plasmática de AGNE y la presión arterial observando que los incrementos de los AGNE generan aumento de la sensibilidad presora mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , lo que se traduce en incrementos de la presión arterial y de la actividad simpática muscular.<sup>38,39</sup> Grekin y su grupo<sup>40</sup> observaron en 2005 que el





derrame de noradrenalina en todo el cuerpo y renal tendía a reducirse durante la infusión de ácido graso, a pesar de un aumento sustancial de AGNEs circulantes.

### *Eje hipotalámico-pituitario-adrenal*

Las alteraciones metabólicas, como la hiperinsulinemia, insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de la masa grasa visceral, pueden ser activadas en respuesta a la alta concentración de glucocorticoides, en el contexto del estrés crónico. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal causado por una situación de estrés podría conducir al aumento de peso en mujeres premenopáusicas, como lo indica Vicennati y su grupo.<sup>41</sup> Otro estudio de Shi y su grupo (2015)<sup>34</sup> señala que hombres con mayores niveles de estrés tienen más probabilidad de tener insulinoresistencia que los sujetos con puntajes más bajos.

En el estudio de Whitehall II, el estrés relacionado con el trabajo estaba asociado con el riesgo de obesidad general y central, con aumento de casi dos veces del riesgo de diabetes mellitus 2 en mujeres de mediana edad (35-55 años).<sup>42,43</sup> Se observaron concentraciones crecientes de 24 horas de cortisol urinario y normetanefrina en individuos con síndrome metabólico, con un comportamiento de factores que representan aproximadamente el 40% del vínculo entre la activación simpática y el síndrome metabólico.

## CONCLUSIONES

Los trastornos comúnmente vinculados con la obesidad, como enfermedades cardiovasculares, la insulinoresistencia y la diabetes mellitus 2, están relacionados con alteraciones del sistema nervioso simpático. De acuerdo con lo descrito, la activación nerviosa simpática promueve eventos fisiopatológicos que subyacen a la obesidad y sus efectos metabó-

licos, el ejemplo más palpable es la aparición de insulinoresistencia como consecuencia de un aumento agudo del impulso simpático, destacando la relación recíproca de la insulinoresistencia-hiperactividad del sistema nervioso simpático. Aunque la naturaleza de la asociación entre la activación simpática y los resultados metabólicos de la obesidad aún no se ha determinado, algunas pruebas sugieren el papel de la leptina y el fenómeno inflamatorio asociados con la sobreexpresión del sistema nervioso simpático en la génesis de la obesidad.

Existe aún limitada bibliografía que permite comprender los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático, los cuales siguen siendo inespecíficos. Se necesitan más trabajos para justificar el papel del sistema nervioso simpático como objetivo terapéutico eficaz.

## REFERENCIAS

1. Hall M, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 18 (7): 75-88. doi. 10.2147/IJNRD.S39739.
2. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909-20. doi. 10.1097/HJH.0b013e328048d00.
3. Olatz I, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp* 2015; 2352-2358. doi. 10.3305/nh.2015.31.6.8829.
4. Windham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers J, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes* 2012; 2012: 149516. doi. 10.1155/2012/149516.
5. Straznicki N, Grima M, Sari C, Eikelis N, et al. A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99 (9): E1701-7. doi. 10.1210/jc.2014-1976.
6. Kuller L, Eichner J, Orchard T, Grandits G, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-77. doi. 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030.
7. Sekine M, Izumi I, Yamagami T, Kagamimori S. Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children:

- Results of the Toyama Birth Cohort Study. *Environ Health Prev Med* 2001; 6: 149-153. doi. 10.1007/BF02897962.
8. Marques L, Pastre C, Freitas I, Fernandes M. Índices geométricos de variabilidad de la frecuencia cardiaca en niños obesos y eutróficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 95: 35-40.
  9. Álvarez G, Stacy D, Beske T, Ballar D, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-2536. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
  10. Breno-Quintella F, do Prado W, dos Santos-Tenório TR. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese. *Einstein* 2013; 113: 285-90. doi. 10.1590/s1679-45082013000300005.
  11. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, et al. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 193-198. doi. 10.15420/aer.2018.27.2.
  12. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 935: 1043-65.
  13. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G, et al. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 48-157. doi. 10.1016/S2213-8587(14)70033-6.
  14. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113 (15): 1888-904. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
  15. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 2084-90. doi. 10.1210/jcem.83.6.4878.
  16. Leosco D, Parisi V, Femminella GD, Formisano R, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol* 2013; 4: 348. doi. 10.3389/fphys.2013.00348.
  17. Zhao K, Ao Y, Harper RM, Go VL, et al. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. *Neuroscience* 2013; 247: 43-54. doi. 10.1016/j.neuroscience.2013.05.017.
  18. Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *J Physiol* 2006; 395-412. doi. 10.1113/jphysiol.2006.106336.
  19. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. *Circulation* 2001; 103: 513-9. doi. 10.1161/01.cir.103.4.513.
  20. Stuckey MI, Kiviniemi A, Gill DP, Shoemaker JK, et al. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 407: 734-40. doi. 10.1139/apnm-2014-0528.
  21. Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 91. doi. 10.1186/s12933-016-0411-8.
  22. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83 (6): 812-9. doi. 10.1111/cen.12803.
  23. Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, et al. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and metabolic syndrome-The Toon Health Study. *Circulation* 2017; 1447-1453. doi. 10.1253/circj.CJ-17-0192.
  24. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* 2012; 35, 416. doi. 10.1038/hr.2011.173.
  25. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017; 226-233. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>.
  26. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018; 155: 407-417. doi. 10.1111/imm.13002.
  27. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008; 1225-1230. doi. 10.2174/138161208784246153.
  28. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017; 127: 43-54. doi. 10.1172/JCI88880.
  29. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 386-92. doi. 10.1007/s11906-003-0084-z.
  30. Van De Wille R, Michels N. Longitudinal associations of leptin and adiponectin with heart rate variability in children. *Front Physiol* 2017; 8: 498. doi. 10.3389/fphys.2017.00498.
  31. Huby AC, Otvos L, de Chantemèle B. Leptin induces hypertension and endothelial dysfunction via aldosterone-dependent mechanisms in obese female mice. *Hypertension* 2016; 675: 1020-1028. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642.
  32. Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, Kurata Y, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 13-kinase and AMP-activated protein kinase. *J Neurosci* 2015; 352: 474-484. doi. 10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015.



33. Bell B, Kamal R. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 54: 397-404. doi. 10.1007/s13679-016-0231-x.
34. Shi Z, Li B, Brooks VL. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin. *Hypertension* 2015; 1034-1041. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06017.
35. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-36. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
36. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 1026-33.18. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.
37. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 132-40. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
38. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting non-esterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2000; 49: 81-87. doi. 10.1016/s0026-0495(00)90788-1.
39. Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci Lond* 2010; 118: 61-69. doi. 10.1042/CS20090063.
40. Grekin RJ, Ngarmukos CO, Williams DM, Supiano MA. Renal norepinephrine spillover during infusion of nonesterified fatty acids. *Am J Hypertens* 2005; 18: 422-26. doi. 10.1016/j.amjhyper.2004.10.013.
41. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagoto U, et al. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity Silver Spring* 2009; 179: 1678-83. doi. 10.1038/oby.2009.76.
42. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 828-37. doi. 10.1093/aje/kwk058.
43. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2230-35. doi. 10.2337/dc09-0132.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4817>

## COVID-19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral?

### COVID-19: Cytokine storm or viral sepsis?

Miguel Ángel Sosa-Medellín,<sup>1</sup> Rubén Alejandro Ponce-Mendoza,<sup>3</sup> José Antonio Luviano-García,<sup>2</sup> Héctor Edmundo Almanza-Valdez,<sup>1</sup> Héctor Jovanny Maheda-García,<sup>1</sup> Juan Enrique Santos-Macias,<sup>1</sup> José Refugio Tobías-Ortega,<sup>1</sup> Oscar Humberto Cavazos-Obregón,<sup>1</sup> Esteban Enrique Olvera-Carranza,<sup>1</sup> Armando Rodríguez-Segovia,<sup>1</sup> Roxana Vázquez-Ramírez,<sup>1</sup> Laura Garcés-Estrada,<sup>1</sup> Luis Edén Pérez-Pérez<sup>1</sup>

#### Resumen

La infección por el nuevo coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2) hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara el 30 de enero de 2020 a esta enfermedad infecciosa como la sexta emergencia de salud pública en términos internacionales. La manifestación clínica de esta enfermedad puede variar de acuerdo con diversos factores de los pacientes infectados, puede dividirse en manifestación leve, moderada, grave y crítica. La sepsis se define como una infección capaz de inducir una respuesta desregulada que ocasiona insuficiencia orgánica. La infección por SARS-CoV-2 genera un síndrome inflamatorio parecido a sepsis, por tanto, revisamos el concepto para responder si es que estamos ante un proceso séptico de origen viral.

**PALABRAS CLAVE:** Viral; sepsis; SARS-CoV-2; tormenta de citocinas.

#### Abstract

The infection by the new coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) made the World Health Organization (WHO) declare this infectious disease on January 30, 2020, as the sixth public health emergency at the international level. The clinical presentation of this disease can vary according to various factors of the infected patients, it can be divided into mild, moderate, severe and critical presentation. Sepsis is defined as an infection capable of generating a dysregulated response that causes organ failure. The SARS-CoV-2 infection generates an inflammatory syndrome similar to sepsis, therefore, we review the concept to answer if we are facing a septic process of viral origin.

**KEYWORDS:** Viral; Sepsis; SARS-CoV-2; Cytokine storm.

<sup>1</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios Especializada en COVID-19.

<sup>2</sup> Jefe de Cuidados Intensivos Respiratorios Especializada en COVID-19. Hospital Clínica NOVA, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Regional núm. 66, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

**Recibido:** 4 de octubre 2020

**Aceptado:** 28 de febrero 2021

#### Correspondencia

Miguel Ángel Sosa Medellín  
drmiguelsoa221183@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** c



## ANTECEDENTES

La infección por el nuevo coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2) hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara el 30 de enero de 2020 a esta enfermedad infecciosa como la sexta emergencia de salud pública a nivel internacional. Desde su aparición en China en diciembre de 2019 se ha extendido por todo el mundo generando problemas en más de 43,000 personas en 28 países diferentes. Al día de hoy según reportes oficiales, el número de infectados es de aproximadamente 21.4 millones de pacientes, con un número de muertes de más de 1,000,000 de personas y de 12.6 millones de personas recuperadas. Entre los países más afectados están: Estados Unidos con más de 5.3 millones de contagios y más de 169,000 fallecidos, seguido de Brasil, India, Rusia, Sudáfrica y México, con más de 517,000 casos.<sup>1,2</sup>

La manifestación clínica de esta enfermedad puede variar de acuerdo con factores de los pacientes infectados y puede clasificarse en leve, moderada, grave y crítica. La forma leve se manifiesta sin neumonía en los exámenes de imagen pulmonar. La forma moderada se manifiesta con síntomas respiratorios, fiebre y neumonía. La forma grave se manifiesta con disnea, aumento de la frecuencia respiratoria  $> 30$  por minuto, saturación de oxígeno en sangre  $< 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  o infiltrados en estudios de imagen en 50% o más del parénquima pulmonar, éstos pueden aparecer en un periodo de incluso 48 horas. Por último, en la fase crítica se encuentra estado de choque, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y disfunción orgánica.<sup>3,4</sup>

La fisiopatología de esta nueva infección viral puede desencadenar en un estado crítico con insuficiencia circulatoria, así como afectación de varios órganos, lo que hace recordar a los trastornos patológicos generados por una respuesta

séptica. Actualmente el término de tormenta de citocinas (TCS) ha regresado, así como sucedió con la influenza, SARS y MERS; sin embargo, encontramos cierta similitud en la respuesta inflamatoria desregulada en los pacientes con choque séptico y en las expresiones graves de infección por SARS-CoV-2. Por tal motivo, decidimos realizar una revisión del tema para tratar de encontrar respuesta a la pregunta que nos generamos actualmente, que es la siguiente: ¿la infección por SARS-CoV-2 genera tormenta de citocinas o es en realidad un proceso séptico desencadenado por una infección viral? Encontramos importante este concepto porque el objetivo terapéutico y el enfoque de abordaje podrían cambiar entre los profesionales de la salud.

## FISIOPATOLOGÍA DE SARS-CoV-2

La enfermedad que ocasiona el SARS-CoV-2 al ingresar al huésped utiliza una glucoproteína llamada Spike para unirse en los pulmones a los receptores ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y así poder infectar a la célula. El genoma del virus es entonces depositado en el citoplasma uniéndose al ribosoma de la célula huésped. El ribosoma del huésped forma una poliproteína larga al traducir el genoma del virus y la poliproteína se divide posteriormente en múltiples proteínas no estructurales. Estas proteínas no estructurales se fusionan y forman un complejo proteínico denominado ARN polimerasa y ésta sintetiza el ARN del virus. Los ribosomas del huésped traducen el material genético en el retículo endoplásmico y las copias de los virus son liberadas.<sup>5,6</sup>

Una vez liberadas, el virus infecta a otras células, como monocitos, macrófagos y células dendríticas y, como parte de la respuesta inmunológica mediada por su activación, aumenta la producción de interleucina 6 (IL-6). La IL-6 es una interleucina prototípica del proceso

inflamatorio, que actúa sobre dos vías de señalización: *Cis* y *Trans*. En el *Cis*, la IL-6 se acopla a su receptor en la glucoproteína gp130 y una vez generada esta conexión se desencadena la transducción de señales mediada por las cinasas Janus (JAK) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). De estos receptores, la gp130 se genera en otras células, mientras que los receptores IL-6 solo aparecen en células inmunológicas. La activación del *Cis* produce más de un efecto en células del sistema inmunológico, por lo que puede contribuir a la liberación desregulada de citocinas. Por otro lado, en el sistema *Trans*, las concentraciones altas de IL-6 facilitan la unión a la forma soluble del receptor, formando un complejo directo con dímeros de glucoproteína gp130 sobre la superficie de prácticamente cualquier célula. Esto genera que cualquier célula puede activar el sistema de señalización, facilitando, por tanto, el aumento en la liberación de mediadores inflamatorios, lo que ha favorecido el uso del término tormenta de citocinas.<sup>7</sup>

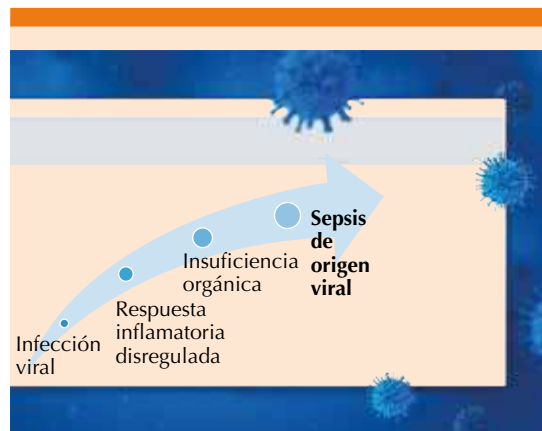
### TORMENTA DE CITOCINAS

La tormenta de citocinas es un término que, aunque de uso ubicuo recientemente, carece de una definición operativa estricta. Se refiere a la sobreproducción de sustancias inflamatorias con una amplia gama de actividad biológica a partir de una variedad de tejidos y células, como resultado de un proceso infeccioso y a la pérdida de retroalimentación negativa sobre el sistema inmunológico. A su vez, estas interleucinas inducen retroalimentación positiva sobre otras células inmunológicas y continúan generando reclutamiento de células inmunológicas a los sitios de inflamación-infección, lo que ocasiona en forma exponencial un proceso inflamatorio desregulado, con consiguiente daño orgánico. Las principales citocinas implicadas son interleucinas (IL), interferones (IFN), factor de necrosis tumoral (FNT), factores estimulantes de colo-

nias (FEC), factores de crecimiento (FG). Estas sustancias las podemos dividir en dos grupos: las interleucinas inflamatorias, como: IL-1B, IL-6, IL-12, TNF, IFN- $\gamma$  y las IL con propiedades antiinflamatorias: IL-4, IL-10, IL-13 y FG-B. La tormenta de citocinas es causa de disfunción orgánica, ya que esta liberación masiva de citocinas facilita la permeabilidad vascular y la extravasación de líquido, participando de manera activa en la fisiopatología de la hipotensión arterial,<sup>7,8</sup> lo que genera nuestra hipótesis de que un proceso viral origina desregulación inmunológica, ocasionando insuficiencia orgánica, dando como resultado el concepto actual de sepsis, solo que en este caso la fuente es un virus (sepsis viral). **Figura 1**

### MECANISMO SÉPTICO Y SIMILITUD A LA TORMENTA DE CITOCINAS

La sepsis es por definición un fenómeno de disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del organismo a una infección, protagonizada por un microorganismo que invade al huésped, generando descontrol inflamatorio que, de perpetuarse, genera lesión a órganos distantes, como los pulmones, el corazón y los riñones, entre otros.



**Figura 1.** Sepsis viral.





No se requiere invasión sistémica por parte de estos agentes para generar sepsis, incluso ésta puede ser desencadenada desde un sitio anatómico localizado o incluso por la acción de diversas sustancias, partículas o fragmentos de microorganismos, predominantemente bacterias grampositivas o gramnegativas. Una vez que los macrófagos fagocitan a las bacterias implicadas, como parte de la reacción inmunitaria se liberan diversas IL; entre las principales están: FNT o IL-1B, que juegan un papel decisivo en el síndrome de respuesta inflamatoria. Los neutrófilos son estimulados por las interleucinas generadas por los macrófagos, incrementando aún más la respuesta inflamatoria y éstos pueden activarse y provocar lesiones endoteliales, microvasculares, aumento de la permeabilidad vascular, oclusiones capilares e isquemia tisular.

El endotelio desempeña un papel importante en el estado fisiopatológico de un proceso infeccioso y es blanco de acción de muchos de los mediadores inflamatorios que participan en el estado séptico (viral o bacteriano), pudiendo mostrar pérdida de su capacidad y actividad anticoagulante y experimentar cambios moleculares que favorecen el estado protrombótico y aumento de la permeabilidad vascular, favoreciendo estados de hipotensión y choque, características similares de los pacientes con COVID-19 como causa de insuficiencia orgánica. El FNT, la IL-1B y IL-6, entre otras, activan el sistema de coagulación, favoreciendo la agregación plaquetaria y el aumento de los depósitos de fibrina en los capilares, ocasionando isquemia debido a microtrombos. Si este sistema se activa de forma generalizada y sin regulación se inicia una coagulación intravascular diseminada, que se distingue por sangrado debido al aumento del consumo de los factores de coagulación y trombosis.

La sepsis es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria aguda, esto debido a un foco infeccioso respiratorio (neumonía) que

produce aumento de la permeabilidad vascular y lesión endotelial, lo que origina la expresión más grave de insuficiencia respiratoria llamada SIRA que también ocurre en la infección por SARS-CoV-2.<sup>9,10,11</sup>

Existe información al respecto sobre la similitud de comportamiento inflamatorio en ambos casos de SIRA tanto de COVID-19 como en el de origen séptico; por ejemplo, los resultados publicados por Wilson y colaboradores que buscaron comparar la respuesta inflamatoria entre ambos, encontrando que las principales citocinas, como: IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- $\alpha$ , eran similares entre un SIRA por sepsis y en COVID-19.<sup>12</sup>

Otra característica que comparten estas dos afecciones (tormenta de citocinas y sepsis) es, sin duda, el papel de la activación de la óxido nítrico sintasa, que es inducible en macrófagos y otras células durante el evento infeccioso bacteriano y viral, ocasionado mayor liberación de óxido nítrico, con la siguiente vasodilatación y reducción de la presión arterial sistémica con baja respuesta de las células del músculo liso vascular a la estimulación no adrenérgica.<sup>13</sup>

El síndrome hiperferritinémico presente en varias afecciones inflamatorias, como las enfermedades inmunológicas, es un dato que se relaciona con la infección de SARS-CoV-2; sin embargo, esta enfermedad tiene un comportamiento similar en estado séptico y se sabe que, independientemente de su origen, las concentraciones mayores de 3000 ng/mL se asocian con mayor severidad de la enfermedad inflamatoria. La activación macrofágica, una afección rara con elevación de este marcador, no es exclusiva de un cuadro de COVID-19, sino que puede ser desencadenado por cualquier proceso infeccioso, por tanto, este síndrome también está presente en ambas enfermedades.<sup>14,15</sup>

Secundario a reportes iniciales de características clínicas en los que se observaron concentraciones elevadas de citocinas en pacientes críticamente enfermos por COVID-19, empezó a manejarse la posibilidad de que una respuesta autoamplificada y sin regulación a la infección fuese la causa de las disfunciones orgánicas, con un interés marcado en enfocar la terapia médica a la inmunomodulación, con opciones como esteroides, tocilizumab o ruxolitinib. Sin embargo, hubo varios problemas, uno de los más importantes fue la ausencia de un punto de corte o criterio diagnóstico definido para la intervención inmunomoduladora. Hace poco se publicó información que mide las concentraciones de citocinas en pacientes que padecen COVID-19 crítico, comparándolas con otras enfermedades críticas o en SIRA de otras causas, reportándose concentraciones significativamente más bajas de IL-6, IL-8 y TNF en pacientes con COVID-19 en comparación con el resto de los grupos, lo que de momento desvirtúa la justificación de esta vía de manejo.<sup>16,17</sup>

### CONCEPTO DE SEPSIS VIRAL

Aun cuando la definición de sepsis no excluye las causas virales, el concepto de sepsis viral no es de uso común en áreas médicas, que primordialmente suelen asociar el término con un foco bacteriano. No existe de momento un consenso internacional para la definición y uso de este diagnóstico; sin embargo, debido a las condiciones fisiopatológicas que provoca la infección de un agente viral como SARS-CoV-2, influenza, entre otros, bien podría concluirse que se trata de un estado inflamatorio sistémico desencadenado por una infección viral.<sup>18</sup>

Al realizar una búsqueda intencionada (“sepsis viral”) en los últimos 10 años en Pubmed/Medline, solo podemos encontrar 30 referencias, sin hallar una definición propia, tratándose más bien de estudios observacionales o cohortes que refieren un comportamiento similar a la sepsis

clásica, sin una conclusión clara de si esta afección es en realidad una variante de sepsis o un síndrome distinto. Además, podemos observar cartas a editores y revisiones narrativas que carecen de una fuerte metodología como para poder definir este padecimiento.

Hoy día sabemos que la causa más común de choque séptico o sepsis son las infecciones respiratorias (neumonía), además, en estudios de cohorte recientes con pacientes hospitalizados diagnosticados como neumonía de origen viral, el 61% de los enfermos tenía condiciones de sepsis y ausencia de desarrollo en cultivos bacterianos. Este dato es importante si tomamos en cuenta que mundialmente se reportan 100 millones de casos de neumonía viral al año; de acuerdo con estos datos, podríamos sospechar que el porcentaje de mortalidad por sepsis de origen no bacteriano (viral) es mayor al reportado, probablemente la sepsis sea subdiagnosticada u omitida. Esto podría tener relación con los pacientes sépticos en los que no se encuentra crecimiento bacteriano, lo que se reporta en alrededor del 40% de los casos.<sup>19,20,21</sup>

Por tanto, el concepto de sepsis viral podría definirse tomando en cuenta la definición del tercer consenso de sepsis, como: infección viral que genera una respuesta inflamatoria desregulada acompañada de insuficiencia orgánica (aumento en la escala SOFA de 2 o más puntos). En el momento actual, con un alto número de casos de infección por SARS-CoV-2 y aumento del número de confirmaciones virales por laboratorio, permitiría mayor cantidad de casos que cumplan esta definición.

### CONCLUSIONES

La infección por este nuevo coronavirus es causante de una respuesta inflamatoria sistémica, que genera daño a órgano blanco, en este caso en particular al pulmón, pero esta respuesta



sistémica no regulada es capaz de generar insuficiencia multiorgánica y muerte en los enfermos que expresan la enfermedad crítica. Por tanto, el personal de salud debe tener en mente a la sepsis viral porque, al igual que en otros casos, la atención oportuna y adecuada repercutirá en los resultados clínicos de los enfermos.

Medidas como la adecuada reanimación hídrica en el paciente que lo requiera, resolver el estado de hipoperfusión, evitar retrasos en el soporte respiratorio invasivo, y así evitar tiempos prolongados de hipoxemia, que podrían contribuir al desbalance de entrega y consumo de oxígeno, el adecuado control de la fuente con antivirales (asignatura pendiente) deben estar presentes en todos los casos, además de vigilar y tratar las coinfecciones fúngicas y bacterianas que sobrevengan y el resto de las medidas ya bien conocidas que repercuten en el pronóstico de estos enfermos serán parte fundamental para tratar a los pacientes en estado crítico.

## REFERENCIAS

- Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
- RTVE Noticias. Coronavirus. El mapa mundial del coronavirus: más de 21,4 millones de casos y más de 766.000 muertos en todo el mundo. <https://www.rtve.es/noticias/20200816/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>.
- Solano A, Solano A, Gamboa C. SARS-CoV-2: la nueva pandemia. *Revista Médica Sinergia* 2020; 5 (7).
- Shang, Y, Pan C, Yang X, Zhong M, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 73. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>.
- Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, et al. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of the Total Environment* 2020; 730: 138996. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138996>.
- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S27-S41.
- Amezcuca L. Anotaciones breves sobre el síndrome de liberación de citocinas y el bloqueo terapéutico de la interleucina-6 en SARS-CoV-2/COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci* 2020; 31 (supl 3): s255-s258. <https://dx.doi.org/10.35366/93956>
- Song P, Li W, Xie J, Hou Y, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta* 2020; 509: 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
- Rusell J, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2018; 34: 43-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>.
- Avilés M, Figueira J, Agrifoglio A, Sánchez M. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Medicine* 2018; 12 (52): 3066-75.
- Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-10. doi. 10.1001/jama.2016.0287.
- Wilson J, Simpson L, Ferreira A, Rustagi A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight* 2020; 5 (17): e140289. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289>.
- Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol* 2020; 11: 747. doi. 10.3389/fphys.2020.00747.
- Rosario C, Zandman G, Meyron E, D'Cruz D, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* 2013; 11: 185.
- Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, et al. Hyperferritinemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2020; 48 (4): 459-465. doi. 10.1097/CCM.0000000000004131.
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infection* 2020; 80: 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517-20. doi. 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020; 26: 200038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2020>.
- Lin G, McGinley J, Drysdale S, Pollard A. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 2018; 9: 2147. doi. 10.3389/fimmu.2018.02147.
- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Placais L, et al. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de médecine interne* 2020; 41: 375-389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.5676>

## Vitamina D: una vitamina controvertida

### Vitamin D: A controversial vitamin.

Jorge Carlos Valladares-García,<sup>1</sup> José Halabe-Cherem<sup>1,2</sup>

#### Resumen

La vitamina D ha adquirido importancia por su trascendental papel en las funciones metabólicas del cuerpo humano, en particular en el mantenimiento de la homeostasia del calcio y la salud ósea. Su déficit provoca hiperparatiroidismo secundario, recambio óseo acelerado, pérdida de hueso o alteraciones de la mineralización que conducen a un cuadro de osteoporosis o, bien, si se trata de un déficit de larga duración y gravedad, a un cuadro de osteomalacia. La vitamina D también ejerce efectos en el sistema inmunológico, microendocrino de la vasculatura y en la prevención de distintos tipos de cáncer. Su déficit se asocia con enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias, oncológicas e infecciosas y con complicaciones en el embarazo, alteraciones congénitas y desenlaces adversos en la reproducción asistida. La evaluación de las concentraciones de vitamina D en población en alto riesgo y el tratamiento de la hipovitaminosis constituyen medidas que los médicos debemos llevar a cabo.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D; homeostasia del calcio; salud ósea; osteoporosis; sistema inmunitario; enfermedades infecciosas; embarazo; reproducción.

#### Abstract

Vitamin D has acquired importance due to its transcendental role in the metabolic functions of the human body, particularly in the maintenance of calcium homeostasis and bone health. Its deficiency causes secondary hyperparathyroidism, accelerated bone turnover, bone loss or alterations in mineralization leading to osteoporosis or, in the case of a long-lasting and severe deficiency, osteomalacia. Vitamin D also has effects on the immune system, the microendocrine system of the vasculature and in the prevention of various types of cancer. Its deficiency is associated with cardiovascular, autoimmune, oncological and infectious diseases and with complications in pregnancy, congenital alterations and poor results in assisted reproduction. The evaluation of vitamin D concentrations in high-risk populations and the treatment of hypovitaminosis are measures that should be carried out by physicians.

**KEYWORDS:** Vitamin D; Calcium homeostasis; Bone health; Osteoporosis; Immune system; Infectious disease; Pregnancy; Reproduction.

<sup>1</sup> Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

**Recibido:** 2 de mayo 2021

**Aceptado:** 5 de mayo 2021

#### Correspondencia

José Halabe Cherem  
jhalabe@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Valladares-García JC, Halabe-Cherem J. Vitamina D: una vitamina controvertida. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 586-593.



## ANTECEDENTES

La vitamina D es un precursor hormonal que, a través del tiempo, ha sido tema de controversia sobre efectos directos o indirectos en diferentes estados patológicos. Su primer reporte histórico es el de Whistler en 1645.<sup>1</sup> Askew y Windaus determinaron la estructura y las vías de síntesis de la vitamina D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol), respectivamente.

La vitamina D2 puede encontrarse, principalmente, en los alimentos de origen vegetal. La vitamina D3 se sintetiza por la acción de los rayos ultravioleta en la piel (longitud de onda entre 290 y 310). Algunos expertos recomiendan que una exposición solar de 5 a 30 minutos (entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) al día o al menos dos veces a la semana estimula la síntesis adecuada de vitamina D para mantener concentraciones normales.<sup>2,3</sup>

La vitamina D3 inicia su proceso de síntesis en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, mediante el efecto de los rayos ultravioleta en éste. Este efecto rompe el anillo B para formar pre-D3. Este último se isomeriza a vitamina D3 (mediante un rearrreglo térmico) o, en su defecto, con el efecto continuo de los rayos ultravioleta forma lumisterol o taquisterol. Estos últimos son productos inertes.

Posteriormente, la vitamina D3 se transporta de la piel a la circulación sistémica unida a la proteína de unión a la vitamina D. Los otros metabolitos de la vitamina D también son transportados, principalmente, en la circulación por la proteína de unión a la vitamina D (85-88%) y la albúmina (12-15%).<sup>4</sup> La forma libre de la vitamina D es captada por las células, pero existen ciertas células (glándulas paratiroides, placenta y riñón) que tienen la capacidad de transportar en su interior a los metabolitos de la vitamina D unidos a la proteína de unión a la vitamina D. Lo

anterior lo logran por la capacidad de expresar un complejo de megalina-cubilina.<sup>5</sup>

Posteriormente, en la circulación sistémica se metaboliza la vitamina D3 (de la piel o del consumo oral) sobre todo en el hígado (sitio principal de la 25 hidroxilación) a 25 OH vitamina D. La anterior es la principal forma circulante sistémica de la vitamina D. Luego, esta forma de vitamina D es convertida a su forma activa: la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. Esta conversión sucede, más que en otro sitio, en el riñón (específicamente en el túbulo renal, sitio más importante de la 1 $\alpha$  hidroxilación) por acción de la enzima CYP27B1. Otros sitios de la 1 $\alpha$  hidroxilación son: el pulmón, intestino, mama, placenta, cerebro, osteoblastos, condrocitos y glándulas paratiroides.<sup>6,7</sup>

Esta forma activa de la vitamina D es la efectora principal de los efectos biológicos sistémicos. Existe un control estricto de la producción de la forma activa de la vitamina D en el riñón, inhibida por las concentraciones de calcio sérico, FGF 23 y fósforo, y estimulada por la hormona paratiroidea (PTH).

La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D no solo se produce en el riñón, sino también en otras células: queratinocitos y macrófagos. En ellas los estímulos para la producción son diferentes: interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa.

La misma 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D controla su producción mediante un mecanismo de retroalimentación negativa: reduce sus concentraciones mediante la inducción de la 24 hidroxilasa (CYP24A1). Esta enzima hidroxila en la posición 24 a la 25 (OH) vitamina D y a la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, dando lugar a la 24,25 (OH)<sub>2</sub> D y 1,24,25 (OH)<sub>3</sub> D, respectivamente. La CYP24A1 es más afín a la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. Por último, se produce ácido calcitrico, que no tiene actividad biológica.

La actividad de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D se manifiesta por sus efectos en el receptor de vitamina D (VDR), que es el ligando principal de este factor de transcripción. El VDR es un receptor nuclear que está ampliamente distribuido en el organismo. Al unirse a su ligando, se heterodimeriza con otros receptores hormonales, sobre todo los receptores retinoides X (RXR). El complejo VDR/RXR aumenta la afinidad por secuencias específicas de ADN, que se conocen como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE). La unión de este complejo a VDRE atrae a ciertos complejos de proteínas, que funcionan como coactivadores. Uno de éstos es la proteína que interactúa con el receptor de la vitamina D (DRIP), permitiendo la transcripción génica.<sup>8</sup>

Las acciones no genómicas de la vitamina D son las que no requieren la regulación genética para ejercer una acción. Al parecer, estas acciones las ejerce la vitamina D mediante un receptor de membrana, aún no claramente identificado. La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D ha demostrado regular la actividad de los canales de calcio y cloro, la activación y distribución de la proteincinasa C y la actividad de fosfolipasa C. Esto parece suceder en ciertas células, como los osteoblastos, el hígado, el intestino y el músculo.<sup>9,10,11</sup>

La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D participa en los mecanismos de acción del intestino, el hueso y el riñón. Y todos éstos están implicados en la homeostasia del calcio.

La absorción del calcio en el intestino sucede a través de dos vías principales: transcelular y paracelular. La primera tiene su efecto principal en el duodeno y es justamente esta vía la que es regulada por la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D.<sup>12</sup> Por un gradiente electroquímico y sin requerir energía, el calcio atraviesa la membrana en borde en cepillo (mediado por TRPV6).<sup>1</sup> Ahí el calcio se une a la calmodulina de las microvellosidades. El calcio es transportado a través de la célula

hasta la membrana basolateral, en vesículas que contienen calbindina.<sup>13</sup>

Posteriormente el paso del calcio de la célula a la circulación sistémica es a través de la membrana basolateral mediante bombas de calcio (PMCA1b). Por tanto, los efectos intestinales de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D se dan mediante el estímulo positivo que ejerce sobre TRPV6, la calbindina y PMCA1b, todos implicados en el transporte del calcio intestinal. En cuanto al fósforo, la vitamina D también participa en su absorción intestinal (sobre todo en el yeyuno). El transporte intestinal del fósforo utiliza sodio y la expresión del transportador sodio-fosfato (NaPi- IIb) que se induce por la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D.<sup>14</sup> Por tanto, aumenta su absorción.

Debido a que en las células del hueso existen receptores de vitamina D, la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D ejerce efectos en ese sitio. Los metabolitos de la vitamina D pueden alterar la expresión o secreción de algunos factores derivados del esqueleto.<sup>15,16</sup> La 24,25 (OH)<sub>2</sub> D y 1,25 (OH)<sub>2</sub> D son indispensables en la formación adecuada de hueso endocondral.<sup>17</sup>

En osteoblastos de modelos animales se ha encontrado que la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D estimula la producción de osteocalcina y osteopontina.<sup>18,19</sup> Como efecto final promueve la formación de hueso; la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D también estimula la resorción ósea mediante el aumento de la cantidad y actividad de los osteoclastos.<sup>20</sup> Este efecto está mediado, principalmente, por los osteoblastos porque la vitamina D induce al receptor activador del factor nuclear kappa β (RANKL) y éste, subsecuentemente, activa al RANK en los osteoclastos.<sup>21</sup>

En el riñón, diariamente se filtran 8 g de calcio, pero el 98% se reabsorbe, sobre todo, en el túbulo proximal. Este proceso no es regulado por la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. La regulación por la vi-





tamina D se lleva a cabo en el túbulo distal, donde se reabsorbe alrededor de 10 a 15% del calcio.<sup>1</sup> El proceso de reabsorción del calcio y las moléculas implicadas (VDR, calbindina, TRPV5 y PMCA1b) es similar a lo que ocurre en el intestino.

La forma activa de la vitamina D también tiene efecto en otros tejidos y con otras funciones no relacionadas con la homeostasia del calcio, como la regulación de la función inmunitaria, la secreción hormonal (secreción de insulina), el embarazo, alteraciones congénitas y, en casos de deficiencia, resultados adversos en los procedimientos de reproducción asistida.<sup>22,23,24</sup> La prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres con infertilidad es alta. Si bien no está debidamente dilucidado el mecanismo, existe una dependencia con la hormona antimülleriana y los valores de 25-hidroxivitamina D sérica; esa dependencia parece no estar afectada por la edad, a pesar de los diferentes valores en las pacientes menores y mayores de 35 años.

## COMPLEMENTACIÓN

De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) la deficiencia de vitamina D se establece a partir de concentraciones inferiores de 25 (OH) vitamina D de 20 ng/mL.<sup>25</sup> Los mismos NIH mencionan que mantener estas concentraciones por encima de 20 ng/mL es suficiente para una homeostasia adecuada del calcio, como los otros efectos benéficos de la vitamina D. En todo caso, la deficiencia de vitamina D se define como la coexistencia de concentraciones entre 21 y 29 ng/mL.<sup>26</sup>

La principal forma de obtención de la vitamina D es la exposición al sol;<sup>3</sup> por tanto, la falta de exposición solar es la principal causa de deficiencia. No existen alimentos que contengan una cantidad importante de vitamina D, ya sea fortificados o de manera natural. Otras causas

asociadas con deficiencia de esta vitamina son el síndrome nefrótico, síndromes de malabsorción, pacientes posoperados de cirugía bariátrica, medicamentos (anticonvulsivos), enfermedades granulomatosas, hiperparatiroidismo primario, entre otros.

Al estar esta vitamina tan relacionada con el calcio, el principal efecto cuando existe deficiencia es en el metabolismo óseo. Queda claro, por lo explicado, que la absorción intestinal de calcio y fósforo se ve disminuida. Este estado genera un hiperparatiroidismo secundario subsecuente que moviliza calcio del hueso para mantener concentraciones séricas normales. La PTH incrementada aumenta la actividad osteoclástica, lo que a su vez origina disminución de la densidad mineral ósea.<sup>26</sup> Las concentraciones normales de vitamina D previenen el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos.

La guía de Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos no recomienda el tamizaje de vitamina D a todos los pacientes, solo a los que están en riesgo de deficiencia. El tipo de pacientes con indicación para tamizaje se menciona en el **Cuadro 1**.

El tamizaje se lleva a cabo con la cuantificación de las concentraciones de 25 (OH) vitamina D porque ésta y no la 1,25 (OH) vitamina D logra concentraciones más estables en la sangre y tiene una vida media más prolongada (2 a 3 semanas).<sup>27</sup> Solo en ciertos pacientes es útil la cuantificación de la 1,25 (OH) vitamina D, como en quienes padecen enfermedad renal crónica.

El tratamiento preventivo y terapéutico puede ser con ergocalciferol (vitamina D2) o colecalciferol (vitamina D3). Existe evidencia que indica que el colecalciferol aumenta las concentraciones de 25 (OH) vitamina D en mayor porcentaje y se mantienen de manera más prolongada en concentraciones séricas que el ergocalciferol.<sup>28,29</sup>

**Cuadro 1.** Pacientes idóneos para tamizaje de detección de deficiencia de vitamina D

Raquitismo	Osteomalacia
Osteoporosis	Enfermedad renal crónica
Insuficiencia hepática	Síndromes de malabsorción
Hiperparatiroidismo	Medicamentos (glucocorticoides)
Adultos y niños afroamericanos e hispanos	Mujeres embarazadas y en lactancia
Ancianos con historia de caídas	Ancianos con historia de fracturas no traumáticas
Adultos y niños obesos (IMC mayor de 30 kg/m <sup>2</sup> )	Enfermedades granulomatosas

Adaptado de la referencia 26.

Puede administrarse diariamente, una vez a la semana, incluso tres veces al año, con lo que se logran concentraciones adecuadas de vitamina D.<sup>30,31</sup>

El consumo diario de vitamina D en pacientes adultos en riesgo debe ser de:

- Entre 19 y 50 años: al menos 600 unidades (UI) al día.
- Entre 50 y 70 años y en los mayores de 70 años: al menos 600-800 UI al día.
- Si se quisiera aumentar la vitamina D a concentraciones mayores de 30 ng/mL serían necesarias dosis de 1500-2000 UI al día de vitamina D.

Para los adultos con deficiencia de vitamina D se sugiere tratarlos con dosis de 50,000 UI de vitamina D3 o vitamina D2, una vez a la semana durante 8 semanas. Otra opción es la dosis de 6000 UI al día de vitamina D2 o D3 con el propósito de lograr concentraciones mayores de 30 ng/mL. Posteriormente debe continuarse con una dosis de mantenimiento de 1500 a 2000 UI al día.

Trivedi y su grupo<sup>31</sup> demostraron en su estudio que solo la administración complementaria de 100,000 UI de vitamina D (sin calcio) cada 4 meses durante 5 años redujo en un 33% la

incidencia de fracturas de cadera, muñeca, antebrazo o vértebras en hombres y mujeres mayores de 65 años. En otro ensayo Holick y Chen encontraron los mismos resultados.<sup>32,33</sup>

Existe controversia en relación con las concentraciones de 25 (OH) vitamina D que se quiere lograr con el tratamiento. Mientras que los NIH mencionan que las concentraciones mayores de 20 ng/mL son suficientes para la salud ósea, la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos recomienda concentraciones mayores de 30 ng/mL. Estos últimos mencionan que las concentraciones mayores de 30 ng/mL maximizan los efectos de la vitamina D en el hueso, la homeostasia del calcio y el metabolismo muscular.<sup>26</sup> Por el momento, el debate sigue abierto.

### FATIGA Y COVID-19

Ha tratado de asociarse la complementación de vitamina D con diferentes desenlaces positivos para la salud. A través del tiempo, con estudios acerca del tema, se han encontrado desenlaces contradictorios. En una revisión sistemática reciente se concluyó que no existe una relación contundente entre la complementación de vitamina D (con o sin calcio) y beneficios en ciertos desenlaces de salud (cardiovasculares, cáncer), salvo el relacionado con la salud ósea.<sup>34</sup>

En la actualidad se ha tratado de encontrar una relación entre las concentraciones de vitamina D



y la administración de ésta, en desenlaces de pacientes con COVID-19. En cuanto a mortalidad existen estudios que han encontrado asociación entre concentraciones bajas de vitamina D y mortalidad.<sup>34,35</sup>

En un estudio se encontró que los pacientes hospitalizados por COVID-19 con concentraciones de vitamina D menores de 10 ng/mL tenían una evolución desfavorable y mayor mortalidad. Los que tuvieron concentraciones menores a 10 ng/mL, posterior a 10 días, tuvieron una probabilidad de morir del 50% *versus* quienes tenían concentraciones mayores a 10 ng/mL ( $p = 0.019$ ).<sup>36</sup>

Existe evidencia que demuestra que las concentraciones disminuidas de vitamina D se asocian con mayor riesgo de infección por COVID-19. En un estudio reciente se encontró que las concentraciones séricas de vitamina D menores de 20 ng/mL se asocian con mayor riesgo de infección por COVID-19 *versus* concentraciones mayores de 20 ng/mL (RR = 1.77; IC95%: 1.12-2.81;  $p = 0.02$ ).<sup>37</sup> Por lo anterior podría decirse que las concentraciones séricas de vitamina D se asocian con mortalidad y riesgo de infección. Aunque por el momento la evidencia no es del todo contundente.

Por lo que se refiere a la fatiga crónica existe evidencia (aunque limitada) de la relación entre ésta y concentraciones reducidas de vitamina D. La vitamina D es muy importante en la homeostasia del calcio y, por tanto, en la salud muscular. La fatiga es el resultado final de una fatiga muscular subyacente.

Un estudio observacional encontró que mujeres jóvenes con concentraciones de 25 (OH) vitamina D menores de 20 ng/mL o entre 21 y 29 ng/mL tienen más probabilidades de quejarse de fatiga *versus* mujeres con concentraciones mayores de 30 ng/mL.<sup>37</sup> En otro estudio observacional

llevado a cabo en enfermeras (población con reducida exposición al sol) se encontró correlación entre las concentraciones bajas de vitamina D y los puntajes de fatiga ( $p < 0.0001$ ).<sup>38</sup>

En un estudio prospectivo, sin asignación al azar, los pacientes con concentraciones bajas de vitamina D (menores de 30 ng/mL) recibieron complemento con colecalciferol durante 10 semanas; se aplicaron cuestionarios de fatiga antes y después del tratamiento y se encontró mejoría significativa posterior al tratamiento en las puntuaciones de los cuestionarios de fatiga ( $p < 0.001$ ).<sup>39</sup> En el mismo estudio se encontró prevalencia del 77% de las concentraciones bajas de vitamina D en los pacientes con fatiga.

Sin embargo, en un estudio con asignación al azar mendeliana se encontró limitada causalidad entre las concentraciones de vitamina D y la fatiga.<sup>40</sup> Por tanto, aún existe controversia al respecto, por lo que siguen necesitándose más estudios que analicen esta asociación.

## CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D es de alta prevalencia debido a cambios climáticos, socioeconómicos y dietéticos, entre otros. Las recomendaciones dietarias actuales de vitamina D son elevadas, por lo que especialmente en los meses de invierno o ante una escasa exposición a la radiación solar, se eleva el riesgo de concentraciones séricas de vitamina D insuficientes o deficitarias. Existen grupos con mayor riesgo de deficiencia, como los adultos mayores, los obesos y los gastrectomizados. Luego de diagnosticar el problema, su corrección requiere la prescripción de preparados que contengan altas dosis de vitamina D (800 a 1000 UI para adultos), que pueden indicarse para toma diaria o intermitente, e idealmente controlando las concentraciones séricas.

Es importante prestar atención a las concentraciones séricas de vitamina D en la población mexicana con infertilidad. La administración complementaria semanal o mensual oral, por ejemplo, la administración de 100,000 U por vía oral cada 4 meses, es un método sencillo, útil y seguro. Estos suplementos deben darse con 1200 mg de calcio.

Los beneficios de la vitamina D y la mejor manera de obtener y mantener concentraciones óptimas son asuntos que suscitan la controversia a pesar de sus importantes implicaciones potenciales en la salud humana. La vitamina D aumenta la salud músculo-esquelética y reduce la mortalidad asociada con problemas óseos en algunos grupos de población, sobre todo en los ancianos y otros grupos de riesgo. Existen evidencias de que la deficiencia de vitamina D influye en la aparición de cáncer, la enfermedad cardiovascular, los procesos autoinmunitarios y las infecciones.

## REFERENCIAS

1. Bikle D. Vitamin D: Production, metabolism, and mechanisms of action. *Endotext* 2000; 25: 1-60.
2. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13 (8): 466-79. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-81. doi. 10.1056/NEJMra070553.
4. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10 (3): 294-307. doi. 10.1210/edrv-10-3-294.
5. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96 (4): 507-15. doi. 10.1016/s0092-8674(00)80655-8.
6. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D 3 -1 $\alpha$ -hydroxylase 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 888-94. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7220>.
7. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523 (1): 95-102. doi. 10.1016/j.abb.2012.02.016.
8. Rachez C, Gamble M, Chang C-PB, Atkins GB, et al. The DRIP complex and SRC-1/p160 coactivators share similar nuclear receptor binding determinants but constitute functionally distinct complexes. *Mol Cell Biol* 2000; 20 (8): 2718-26. doi. 10.1128/MCB.20.8.2718-2726.2000.
9. Morelli S, De Boland AR, Boland RL. Generation of inositol phosphates, diacylglycerol and calcium fluxes in myoblasts treated with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochem J* 1993; 289 (3): 675-9. doi. 10.1042/bj2890675.
10. Khare S, Bolt MJG, Wali RK, Skarosi SF, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 stimulates phospholipase C- $\gamma$  in rat colonocytes: Role of c-Src in PLC- $\gamma$  activation. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1831-41. doi. 10.1172/JCI119350.
11. Baran DT, Sorensen AM, Honeyman TW, Ray R, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3-induced increments in hepatocyte cytosolic calcium and lysophosphatidylinositol: Inhibition by pertussis toxin and 1 $\beta$ ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1990; 5 (5): 517-24. doi. 10.1002/jbmr.5650050514.
12. Khanal RC, Nemere I. Regulation of intestinal calcium transport. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 179-96. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.010308.161202>.
13. Nemere I, Leathers V, Norman AW. 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated intestinal calcium transport. Biochemical identification of lysosomes containing calcium and calcium-binding protein (calbindin-D(28K)). *J Biol Chem* 1986; 261 (34): 16106-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)66684-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)66684-0).
14. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH) $_2$  vitamin D3. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282 (351-3): 487-93. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00412.2001>.
15. Chenu C, Valentin-Opran A, Chavassieux P, Saez S, et al. Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25(OH) $_2$ D3 and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone* 1990; 11 (2): 81-6. doi. 10.1016/8756-3282(90)90054-3.
16. Kurose H, Yamaoka K, Okada S, Nakajima S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D 3 [1,25-(OH) $_2$  D 3] increases insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in clonal osteoblastic cells. Study on interaction of IGF-I and 1,25-(OH) 2 D 3. *Endocrinology* 1990; 126 (4): 2088-94. doi. 10.1210/endo-126-4-2088.
17. Plachot JJ, Du Bois MB, Halpern S, Cournot-Witmer G, et al. *In vitro* action of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol on matrix organization and mineral distribution in rabbit growth plate. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982; 4 (2): 135-42. [https://doi.org/10.1016/0221-8747\(82\)90027-3](https://doi.org/10.1016/0221-8747(82)90027-3).
18. Lian J, Stewart C, Puchacz E, Mackowiak S, et al. Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86 (4): 1143-7. doi. 10.1073/pnas.86.4.1143.
19. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, et al. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated



- state of the bone cell phenotype: Dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in norma. *Endocrinology* 1991; 128 (3): 1496-504. doi. 10.1210/endo-128-3-1496.
20. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. *J Cell Biochem* 1992; 49 (1): 53-8. doi. 10.1002/jcb.240490110.
  21. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95 (7): 3597-602. <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.240490110>.
  22. Li L, Schriock E, Dougall K, Givens C. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in women with infertility. *Fertil Steril* 2012; 97 (3) S26. doi. 10.1016/j.fertnstert.2012.01.063.
  23. Li L, Schriock E, Dougall K, Givens C. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in women with infertility. *Fertil Steril* 2012; 97 (3) S26. doi. 10.1016/j.fertnstert.2012.01.063.
  24. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4 (3): 208-0. doi. 10.3390/nu4030208.
  25. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US) Washington, DC: National Academies Press, 2011; 1-662. <http://www.nap.edu/catalog/13050>.
  26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
  27. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (2): 73-8. doi. 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
  28. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013; 109 (6): 1082-8.
  29. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (6): 1357-64. doi. 10.3945/ajcn.111.031070.
  30. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 Treatment for Vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009; 169 (19): 1806.1818. doi. 10.1001/archinternmed.2009.361.
  31. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326 (7387): 469-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>.
  32. Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, Booth MS, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2014; (217): 1-420.
  33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 1080S-86S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>.
  34. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: Potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J* 2020; 113 (5): 81.
  35. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 765-71. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.
  36. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (9): e2019722. doi. 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
  37. Ecemis GC, Atmaca A. Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36 (8): 622-7. <https://doi.org/10.3275/8898>.
  38. Masoudi-Alavi N, Madani M, Sadat Z, Haddad-Kashani H, et al. Fatigue and Vitamin D status in Iranian female nurses. *Glob J Health Sci* 2015; 8 (6): 196-202. doi. 10.5539/gjhs.v8n6p196.
  39. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, et al. Correction of low vitamin D improves fatigue: Effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). *N Am J Med Sci* 2014; 6 (8): 396-402. doi. 10.4103/1947-2714.139291.
  40. Havdahl A, Mitchell R, Paternoster L, Davey-Smith G. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39359-z>.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3902>

## Sospecha de insuficiencia suprarrenal en el paciente con administración crónica de glucocorticoides

### Suspicion of adrenal insufficiency in the patient with chronic glucocorticoid administration.

Jorge Carlos Valladares-García, Mariana Monroy Saint-Martin, María Cristina Moreno-del Castillo, Javier José Hernández-Buen Abad, José Halabe-Cherem

#### Resumen

El manejo preventivo o la detección temprana de insuficiencia suprarrenal en el paciente con administración crónica de glucocorticoides es de vital importancia en el contexto de situación de estrés. El objetivo de este texto es conocer las diferentes situaciones en las que podría ocurrir este padecimiento, así como su tratamiento y prevención. Lo anterior con la finalidad de generar mayor conciencia sobre esta afección y evitar complicaciones asociadas.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia suprarrenal; corticosteroides; glucocorticoides; adrenal; estrés fisiológico.

#### Abstract

Preventive management or early detection of adrenal insufficiency in patients with chronic glucocorticoid use is vital in the context of stress situation. The purpose of this article is to know the different situations in which this disease could present, as its management and prevention. The above with the objective of generating greater awareness about this entity and avoiding associated complications.

**KEYWORDS:** Adrenal insufficiency; Corticosteroids; Glucocorticoid; Adrenal; Physiological stress.

Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

**Recibido:** 31 de enero 2020

**Aceptado:** 11 de febrero 2020

#### Correspondencia

José Halabe Cherem  
jhalabe@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Valladares-García JC, Monroy Saint-Martin M, Moreno-del Castillo MC, Hernández-Buen Abad JJ, Halabe-Cherem J. Sospecha de insuficiencia suprarrenal en el paciente con administración crónica de glucocorticoides. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 594-598.





## ANTECEDENTES

En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes que requieren la administración de corticosteroides de manera crónica; como en varias de las enfermedades inmunológicas y reumatológicas, algunas enfermedades pulmonares, padecimientos cutáneos y enfermedades oncohematológicas. Esto debe alertar al clínico a sospechar insuficiencia suprarrenal cuando estos pacientes sufren estrés (cirugía, anestesia, infecciones agudas, traumatismos, fracturas y en general cualquier cambio en la homeostasia). También debe sospecharse la posibilidad de insuficiencia suprarrenal en pacientes que hayan recibido corticoesteroides en el último año con cualquiera de los siguientes esquemas:

- a. Más de 5-7.5 mg de prednisona<sup>1</sup> en una sola dosis diaria durante un periodo mayor o igual a un mes.
- b. Corticoesteroides de acción prolongada<sup>2</sup> (dexametasona, betametasona) en cualquier dosis durante un periodo mayor a 5 días.
- c. Más de 20 mg de prednisona por día durante más de 5 días.

Por supuesto, deberán tomarse en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio como:

1. Fascies cushingoide.
2. Consumo de esteroides por más de una semana y que se desconozca la dosis administrada.
3. Estado de choque inexplicado y prolongado.
4. Manifestaciones clínicas de deficiencia de cortisol (astenia, adinamia, anorexia, hipoglucemia, aumento de la temperatura, hiperpigmentación, hipercalemia,

hipotensión arterial, ortostatismo e hiponatremia).

5. Cursar con alguna enfermedad general que pueda ser la causa de la insuficiencia suprarrenal primaria y tenga algunos síntomas sugerentes, como enfermedades infecciosas (tuberculosis, micosis profundas, bacteriemia) o infiltrativas (amiloidosis, carcinoma, sarcoidosis).

Se ha demostrado que 2 de cada 8 pacientes que han recibido inyecciones múltiples de acetato de metilprednisolona tienen supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) después de cinco a seis semanas de la última dosis<sup>3</sup> o la administración de corticosteroides intranasales que son ampliamente prescritos para tratar enfermedades respiratorias.<sup>4</sup>

En condiciones normales, la producción normal de cortisol varía entre 8 y 30 mg cada 24 horas. En condiciones de estrés, puede incrementarse entre 8 y 12 veces. Por ello, en esta última condición, la incapacidad de las glándulas suprarrenales para adaptarse al estrés puede originar una crisis adrenal que puede ser fatal, ya que el paciente puede manifestar hipotensión arterial severa, hipoglucemia e hipercalemia.

Las alteraciones fisiopatológicas causadas por este cuadro se deben principalmente al efecto supresor de los glucocorticoides en la respuesta inflamatoria mediada por las citocinas. Lo anterior asociado con la existencia de alteraciones celulares inmunitarias (por ejemplo, neutropenia), disminución de la gluconeogénesis y de la reactividad vascular causando hipotensión y disminución de ácidos grasos libres.<sup>5</sup>

## VALORACIÓN

Una crisis adrenal se define como el empeoramiento súbito del estado de salud condicionado por hipotensión absoluta (presión arterial sistóli-

ca [PAS] < 100 mmHg) o relativa (disminución de 20 mmHg o más de PAS crónica), con alivio posterior a la administración de glucocorticoides.<sup>5</sup>

Una forma de tamizaje rápido, pero no muy precisa, es la toma del cortisol sérico entre las 08:00 y las 09:00 am. Las concentraciones menores a 4 µg/dL son claras de supresión del eje, pero en la mayoría de estas pruebas se obtienen resultados inconclusos (4 a 17 µg/dL).<sup>6</sup> Al obtener estos últimos, se necesitan pruebas más específicas.

La prueba dinámica más usada y útil es la estimulación con ACTH sintética<sup>7</sup> (tetracosactida, también conocida como cosintropina). Lo habitual es medir el cortisol basal y posterior a la aplicación de 250 µg de cosintropina, volver a medir el cortisol a los 30 y 60 minutos. Las concentraciones en cualquiera de estas mediciones deben ser mayores de 18 µg/dL para considerar la respuesta normal.<sup>8</sup>

Se ha encontrado evidencia reciente de que la prueba con dosis baja de ACTH (1-10 µg vía IV) tiene exactitud diagnóstica similar a la de la prueba con la dosis habitual.<sup>9</sup> Sin embargo, las dos pruebas tienen baja sensibilidad.<sup>10</sup> Suspender la prednisona o la hidrocortisona 24 horas antes de la prueba es importante, con el fin de evitar falsos positivos. Otras pruebas dinámicas utilizadas menos rentables son la prueba con metirapona nocturna y la prueba de tolerancia a la insulina.<sup>11</sup>

Aunque todavía no es muy ampliamente conocida, la medición de cortisol salival en las mañanas ha mostrado adecuada correlación con el cortisol sérico matutino<sup>12</sup> en la valoración de la supresión del eje HPA. También tiene el beneficio de medir fracción libre de cortisol, motivo por el cual podría ser más rentable en pacientes con hepatopatías o en terapia intensiva que frecuentemente tienen hipalbuminemia.<sup>13</sup>

Es importante tomar en cuenta la potencia antiinflamatoria y la actividad mineralocorticoide de los diferentes esteroides (**Cuadro 1**) porque la sustitución puede ser con cualquiera de ellos, pero siempre tomando en cuenta su potencia antiinflamatoria.

## PACIENTE EN ESTRÉS NO QUIRÚRGICO

En pacientes con consumo crónico con estrés leve, por ejemplo con infección de tejidos blandos o fiebre, debe duplicarse la dosis habitual del esteroide por al menos tres días (o hasta la recuperación) con la posterior disminución a la dosis habitual.<sup>14</sup>

Los pacientes con estrés más severo (por ejemplo, pacientes en unidad de terapia intensiva [UTI], o con ventilación mecánica) deben recibir una dosis inicial que generalmente son 100 mg de hidrocortisona en bolo, seguida de 50 mg de hidrocortisona cada 6 horas. No se recomienda dar dosis mayores a 200 mg al día,<sup>15,16</sup> incluso en el choque séptico resistente a fluidoterapia y a vasopresores.<sup>17,18</sup>

En los pacientes que recibieron durante siete días o menos dosis altas de esteroides, pueden reducirse inmediatamente a su dosis habitual. Sin embargo, si se administraron por más de siete días dosis altas de esteroides, la dosis debe irse reduciendo aproximadamente un 25-50% cada dos a tres días hasta la dosis habitual<sup>19</sup> o hasta dosis equivalentes a prednisona de 7.5 mg al día.

## PACIENTE QUIRÚRGICO

Se recomienda aplicar dosis de estrés solamente si existe riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, dependiendo del tipo de cirugía y datos de insuficiencia suprarrenal, mientras que otros artículos recomiendan siempre darla porque la dosis del esteroide no siempre se correlaciona con la aparición de in-

**Cuadro 1.** Características y equivalencias de los diferentes corticoesteroides

Nombre	Dosis equivalente (mg)	Vida media (horas)	Potencia glucocorticoide (GC)	Potencia mineralocorticoide (MC)
Hidrocortisona	20	8-12	1.0	1.0
Prednisona	5	12-36	4.0	0.8
Metilprednisolona	4	12-36	5.0	0.5
Dexametasona	0.5	36-72	30	NA
Betametasona	0.6	36-72	30	NA
Fludrocortisona	-	12-36	10	125

suficiencia suprarrenal.<sup>20,21</sup> Un esquema puede ser con base en el tipo de cirugía de la siguiente manera: en cirugía menor dar dosis habitual ( $\pm$  una dosis adicional de hidrocortisona de 25-50 mg vía IV, previa a la incisión).

En cirugía de riesgo intermedio debe darse la dosis habitual matutina seguida de 50 mg de hidrocortisona antes de la incisión, más 25 mg de hidrocortisona cada 8 horas durante 24 horas y posteriormente dosis de mantenimiento.

En cirugía mayor debe administrarse la dosis matutina habitual más 100 mg de hidrocortisona previo a la incisión seguida de 50 mg de hidrocortisona cada 8 horas con dosis de reducción del 50% cada día hasta llegar a dosis de mantenimiento.<sup>20,21</sup>

La administración profiláctica de esteroides en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca con el fin de reducir la respuesta inflamatoria al trauma no ha demostrado reducir la mortalidad, incluso es posible que aumente el riesgo de daño al tejido miocárdico y su papel para reducir arritmias requiere mayor investigación.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

La supresión suprarrenal puede llevar a complicaciones severas e incluso poner en peligro la

vida del paciente. Debe tenerse en cuenta que la dosis, la vía y el tiempo de administración de los esteroides no siempre se correlacionan con este padecimiento, por lo que en los sujetos en que se tenga la sospecha clínica se requiere un amplio interrogatorio y tratamiento oportuno, mientras que los pacientes a quienes se les prescribe de forma crónica deben recibir información acerca de la importancia de ajustar el medicamento durante periodos de estrés y, de esta forma, prevenir su aparición.

## REFERENCIAS

1. Young A, Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ* 2018; 18 (5): 129-34. doi. 10.1016/j.bjae.2018.01.005.
2. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: An endocrine perspective. *Prim Care - Clin Off Pract* 2003; 30 (3): 593-605. DOI: 10.1016/s0095-4543(03)00038-1.
3. O'Sullivan MM, Rumpf WR, Jones MK, Williams BD. Cushing's syndrome with suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular steroid injections. *Ann Rheum Dis* 1985; 44 (8): 561-3. DOI: 10.1136/ard.44.8.561.
4. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87 (1): 45-8. doi. 10.1136/adc.87.1.45.
5. Rushworth L, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis *NEJM* 2019; 381 (9): 793-892. doi. 10.1056/NEJMra1807486.
6. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7): 2350-4. doi. 10.1210/jcem.83.7.4980.
7. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes*

- Endocrinol 2015; 3 (3): 216-26. doi. 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.
8. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364-89. doi. 10.1210/jc.2015-1710.
  9. Cartaya J, Misra M. The Low-Dose Acth Stimulation Test: Is 30 minutes long enough? *Endocr Pract* 2015; 21 (5): 508-13. doi. 10.4158/EP14423.OR.
  10. Ospina NS, Nofal AAI, Bancos I, Javed A, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 427-34. doi. 10.1210/jc.2015-1700.
  11. Lansang C, Suzanne LQ. Adrenal suppression. *BMJ Best Clinical Practice* 2018: 1-40.
  12. Duplessis C, Rascona D, Cullum M, Yeung E. Salivary and free serum cortisol evaluation. *Mil Med* 2010; 175 (5): 340-6. doi. 10.7205/milmed-d-09-00166.
  13. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int* 2011; 31 (3): 425-33. doi. 10.1111/j.1478-3231.2010.02431.x.
  14. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zelissen PMJ, et al. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st Century. *Am J Med* 2016; 129 (3): 339e1-9. doi. 10.1016/j.amjmed.2015.08.021.
  15. Arafah BM. Review: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (10): 3725-45. doi. 10.1210/jc.2006-0674.
  16. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* 2008; 188 (7): 409-13. doi. 10.5694/j.1326-5377.2008.tb01686.x.
  17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Crit Care Med* 2017; 486-552. doi. 10.1097/CCM.0000000000002255.
  18. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378 (9): 797-808. doi. 10.1056/NEJMoa1705835.
  19. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009; 135 (1): 181-93. doi. 10.1378/chest.08-1149.
  20. Kelly KN, Domajenko B. Perioperative Stress-Dose Steroids. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26 (3): 163-7.2013; doi. 10.1055/s-0033-1351132.
  21. Liu M, Reidy B, Saatee S, Collard CD. Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology* 2017; 127 (1): 166-72. doi. 10.1097/ALN.0000000000001659.
  22. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2018; 120 (4): 657-67. doi. 10.1016/j.bja.2017.10.025.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3912>

## Síndrome de Cushing iatrógeno por suplementos herbolarios falaces. El caso de Ortiga Ajo Rey y Artri King

### Iatrogenic Cushing syndrome due to fallacious herbal supplements. The case of Ortiga Ajo Rey and Artri King.

Luis Del Carpio-Orantes,<sup>1</sup> Alejandro Quintín Barrat-Hernández,<sup>2</sup> Arturo Salas-González<sup>2</sup>

#### Resumen

Este documento expone una preocupación médica, como lo es el síndrome de Cushing iatrogénico asociado con el consumo de complementos o suplementos herbolarios, los cuales secretamente tienen en su fórmula esteroides del tipo de la dexametasona, situación que no se comenta y que conlleva diversas alteraciones en contra de la salud de los consumidores de tales complementos. Asimismo, hacemos un llamado a las autoridades y a los profesionales de la salud para mantener la vigilancia de estos casos y reportarlos oportunamente ante las autoridades sanitarias.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Cushing; iatrogenia; herbolaria; ajo.

#### Abstract

This document presents a medical concern such as iatrogenic Cushing syndrome associated with the consumption of herbal supplements, which secretly have in their formula steroids of the dexamethasone type, a situation that is not commented on and that leads to various alterations against the health of consumers of these supplements. We also call on the authorities and health professionals to keep a watch on these cases and report them promptly to the health authorities.

**KEYWORDS:** Cushing syndrome; Iatrogenesis; Herbalism; Garlic.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

<sup>2</sup> Medicina Interna, Colegio de Medicina Interna del Estado de Veracruz, AC, Veracruz, México.

**Recibido:** 2 de febrero 2020

**Aceptado:** 5 de mayo 2020

#### Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes  
neurona23@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Del Carpio-Orantes L, Barrat-Hernández AQ, Salas-González A. Síndrome de Cushing iatrogénico por suplementos herbolarios falaces. El caso de Ortiga Ajo Rey y Artri King. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 599-602.

La herbolaria o fitoterapia se refiere al uso de plantas o sus derivados con objeto de aliviar síntomas o curar enfermedades. México tiene una gran tradición desde la época prehispánica, ocupa el segundo lugar en todo el mundo en el que se han documentado 4500 plantas medicinales; existe en la Universidad Nacional Autónoma de México una biblioteca digital de Medicina Tradicional Mexicana y un Jardín Botánico donde pueden conocerse físicamente esas plantas medicinales y sus características.

Derivado de lo anterior existe gran apego por parte de la población al uso de estas sustancias incluso creándose “farmacias naturistas” que muchas veces no tienen un registro sanitario y venden sin control diversas clases de “medicamentos” que en muchas ocasiones son catalogados como suplementos o complementos alimenticios, razón por la cual no son sometidos a un escrutinio como todos los fármacos alopáticos que han demostrado, a través de estudios experimentales documentados fase a fase, su inocuidad para el ser humano y mayor beneficio en pro de la salud de las personas.<sup>1,2</sup>

En México uno de los principales síntomas del que las personas buscan alivio es el dolor, principalmente articular o neuropático, derivado principalmente de cuadros artríticos o artrósicos, para lo cual existen diversos fármacos con eficacia comprobada (antiinflamatorios esteroides y no esteroides, analgésicos diversos, etc.). De igual forma se venden libremente “remedios herbolarios” con propiedades analgésicas y antiinflamatorias con eficacia comprobada parcialmente (no avalada por estudios de farmacocinética o farmacodinámica, experimentales, etc.). Se han identificado algunas plantas cuyo consumo puede condicionar un síndrome de Cushing iatrógeno, destacan la raíz de regaliz, tabaco masticado, que tienen algunas sustancias con propiedades esteroideas similares a las de la carbenoloxona.<sup>3</sup>

A este respecto se ha documentado recientemente que algunos supuestos suplementos o complementos herbolarios contienen en su fórmula (no mencionada al consumidor) fármacos esteroides y no esteroides, principalmente dexametasona, a dosis no precisas, que a la larga han condicionado cuadros iatrogénicos del denominado síndrome de Cushing, agregando mayor morbilidad y probablemente mortalidad a los pacientes que padecen dolor crónico por afecciones crónico-degenerativas.

En fechas recientes en la ciudad de Veracruz, México, se ha visto incremento en la incidencia de tal síndrome documentándose diversos casos por parte del Colegio de Medicina Interna del Estado de Veracruz, que ha iniciado una campaña para alertar a la población sobre el consumo de estos suplementos o complementos de índole dudosa, de venta libre y consumo indiscriminado por parte de los usuarios, a través de pláticas en estaciones de radio y redes sociales. Destacan en esta ciudad el consumo de diversos productos de los que sobresalen: Ortiga Ajo Rey, Artri King, Osteo Sin Max, Artribion, entre otros, que son frecuentemente asociados con los casos de síndrome de Cushing que se han detectado en esta región.

El departamento de Reumatología y el departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, preocupados por estos mismos incidentes, estudiaron los suplementos denominados Ortiga Ajo Rey y Osteo Sin Max a través de técnicas de cromatografía de líquidos acoplado espectrofotometría de masas y encontraron el esteroide dexametasona y dexametasona/fenilbutazona, respectivamente, que son medicamentos que requieren la vigilancia estrecha del médico que lo indica acorde con la situación del paciente. En la fórmula de esos productos no se menciona la existencia de esas sustancias, que obviamente son las responsables del control del dolor, pero





que por la toma indiscriminada y sin control pueden favorecer diversas manifestaciones adversas, como descontrol glucémico o diabetes mellitus, descontrol tensional, retención hidrosalina o edema, alteraciones de coagulación, fragilidad capilar o dérmica, depresión, ansiedad, psicosis, osteoporosis, obesidad central, estrías abdominales violáceas, hirsutismo, acné, disfunción eréctil, amenorrea y debilidad que, en conjunto, integran el síndrome de Cushing, caracterizado por un hipercortisolismo, que en este caso se considera iatrógeno al suministrar dosis exógenas de glucocorticoides; existen algunos reportes de casos asociados con medicamentos naturistas.<sup>4,5,6</sup>

Otra situación igual de delicada es el origen de estos productos; al revisar su información se comenta un laboratorio localizado en Parral, Chihuahua; sin embargo, mencionan el nombre de una industria estadounidense de productos herbolarios, Omega Nutrition, que al revisar su catálogo efectivamente comercializan productos naturales de frutos y hierbas; sin embargo, no están registrados Ortiga Ajo rey ni Artri King como parte de sus productos; otras tiendas naturistas mencionan que son de fabricación mexicana, pero se venden incluso en Estados Unidos. Otra situación de temer es que en las páginas de distribución en redes sociales, dan alerta de productos no originales, lo que significaría un riesgo mayor al no poder precisar bien en dónde se fabrican, cómo se distribuyen, la información que ocultan de su fórmula, dosificación, entre otras situaciones.

La página de Cofepris, que es el órgano encargado en México de la vigilancia para la protección contra riesgos para la salud, informa 39 alertas sanitarias sobre suplementos alimenticios, de los que destaca la alerta contra los productos denominados Ajo Estrella, Artridyn, Artriosis, Artrireumafin, Reumax, Reumetan y Glucoajo C2, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas,

antilipemiantes, entre otras, le atribuyen las características de un medicamento que carece de registro sanitario que garantice su seguridad, calidad y eficacia, por lo que lo identifican como publicidad ilegal de un producto sin evaluación por parte de la autoridad sanitaria; finalmente, se considera un producto con riesgo en su consumo. Existen 47 alertas sobre medicamentos, 18 sobre otros productos y servicios médicos y finalmente 5 alertas sobre publicidad engañosa en la página de Cofepris. No existe alerta sanitaria sobre los productos que hemos comentado como causantes del síndrome de Cushing iatrógeno; sin embargo, las características son similares a la alerta del Ajo Estrella y deberían tratarse de igual forma.<sup>7,8</sup>

En conclusión, afirmamos que es genuina la preocupación de los profesionales médicos ante el incremento de los casos de síndrome de Cushing iatrógeno y sus comorbilidades, así como por haber comercialización ilícita y sin regulación de estos productos de venta libre y que traducen un riesgo sanitario global y a cada paciente que lo consume, lo que pondría en riesgo su calidad de vida y su vida misma. Invitamos a los profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias a insistir en estos casos y reportarlos con objeto de generar alertas sanitarias que nos lleven a un control y regularización de estos productos, que a toda evidencia no son suplementos o complementos alimenticios, cumplen los criterios de un verdadero medicamento al contener sustancias con actividad farmacológica y función médica, que ameritan una supervisión estrecha y deberían ser de venta controlada por receta médica.

## REFERENCIAS

1. Muñeton-Pérez P. Plantas medicinales: un complemento vital para la salud de los mexicanos. Entrevista con el Dr. Erick Estrada Lugo. *Revista Digital Universitaria* 2009; 10 (9): 2-9.
2. Carrillo-Esper R, Lara-Caldera B, Ruiz-Morales, J. Hierbas, medicina herbolaria y su impacto en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex* 2010; 17 (3): 124-130.

3. Pérez-Unanua MP, Muñoz-González Y, Mateo-Pascual C, García-García AI. Manejo de la patología suprarrenal en Atención Primaria. *Semergen* 2010; 36 (3): 140-149. doi. 10.1016/j.semerg.2009.06.001.
4. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez IA, Casanueva F. Hiperkortisolismo de origen adrenal. *Medicine* 2016; 12 (14): 781-6. doi. 10.1016/j.med.2016.06.011.
5. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913-27. doi. 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
6. Zuluaga-Quintero M, Ramírez A, Palacio A, Botero JF, et al. Síndrome de Cushing exógeno e insuficiencia adrenal relacionada con consumo de producto natural. *Acta Médica Colomb* 2017; 42 (4): 243-6.
7. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/alertas-sanitarias>.
8. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/268582/37\\_Alerta\\_Sanitaria\\_Ajo\\_Estrella.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/268582/37_Alerta_Sanitaria_Ajo_Estrella.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](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3977>

## Los felinos del INER. Una presencia inevitable

### INER felines. An inevitable presence.

José Luis Sandoval-Gutiérrez

Según la Real Academia de la Lengua (RAE) la definición de mascota es:<sup>1</sup>

Del fr. *mascotte*.

1. f. Persona, animal o cosa que sirve de talismán, que trae buena suerte.
2. f. Animal de compañía. Tienda de mascotas.
3. f. And. Sombrero flexible.

También puede considerarse lo siguiente:<sup>2</sup>

Mascota es un término que procede del francés *mascotte* y que se utiliza para nombrar al animal de compañía. Estos animales, por tanto, acompañan a los seres humanos en su vida cotidiana, por lo que no son destinados al trabajo ni tampoco son sacrificados para que se conviertan en alimento.

El gato era uno de los muchos animales hermosos cuyos atributos se veneraban en el Antiguo Egipto. Se lo asociaba sobre todo con la protección. Inicialmente era una encarnación del dios Ra como matador de la serpiente Apofis, pero alcanzó el *summum* de su influencia cuando se lo consideró encarnación de la diosa Bastet.<sup>3</sup> **Figura 1**

A nivel internacional los gatos más famosos son las caricaturas de Garfield y Kitty. **Figura 2**

Si el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) tuviese que nombrar a un animal como mascota ofi-

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Recibido:** 20 de febrero 2020

**Aceptado:** 24 de febrero 2020

#### Correspondencia

José Luis Sandoval Gutiérrez  
sandovalgutierrez@gmail.com

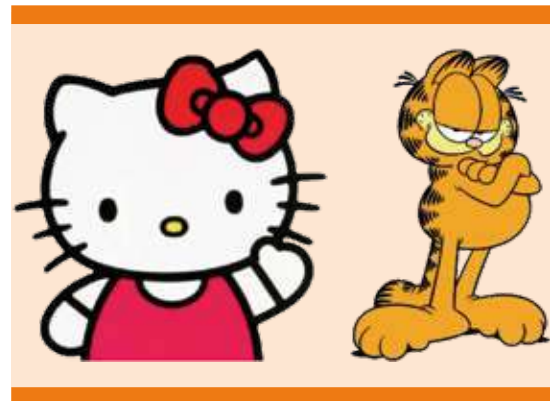
**Este artículo debe citarse como:**  
Sandoval-Gutiérrez JL. Los felinos del INER. Una presencia inevitable. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 603-606.



**Figura 1.** Los gatos fueron reverenciados por los antiguos egipcios. (Fuimos sagrados para los egipcios, <https://www.elgatopope.com/2017/02/21/fuimos-sagrados-los-egipcios/>)

cial de la organización, sin duda, sería un gato, explicaré el porqué de esta afirmación.

Desde la llegada a nuestro hospital se respira un ambiente ecológico sin parangón en otras instituciones de salud en el país, el denominado bosque del INER ha permitido que muchas personas encuentren un sitio de paz y confort con solo caminar por los pasillos de las instalaciones, todo esto se formó en el decenio de 1930 con el objetivo de que los pacientes con tuberculosis tuviesen terapias continuas de aire limpio, desgraciadamente no existía una terapia curativa en esa época y, siguiendo las recomendaciones internacionales, el descanso con inhaloterapia natural era la regla.



**Figura 2.** Gatos de ficción internacionalmente famosos: Kitty (izquierda) y Garfield (derecha). Con 45 años, Hello Kitty debutará en el cine de la mano de Hollywood. <https://rpp.pe/cine/internacional/hello-kitty-con-45-anos-el-personaje-de-sanrio-protagonizara-su-primera-pelicula-en-hollywood-noticia-1184406> Garfield, un gato feo con 41 años que encarna a un presidente estadounidense. <https://www.uniminutoradio.com.co/garfield-un-gato-feo-con-41-anos-que-encarna-a-un-presidente-americano/>

Algo que inicialmente sorprende en ese bosque es encontrar a unos seres que lo disfrutaran enormemente, los cuales los vemos en camadas y en un número considerable de decenas, son los denominados *gatos del INER*. **Figura 3**



**Figura 3.** Felinos en receso en el bosque del INER.

La mayor parte de ellos gozan del afecto y apoyo de personal, son alimentados, cuidados y apapachados por muchas personas, entre ellas yo en alguna época de mi carrera profesional.

Tuvimos en el Instituto a un intelectual adorador de gatos, y supongo, le llenaba de alegría encontrarse en este lugar tan aglomerado de ellos. **Figura 4**

Todo mundo dice que si la suerte nos hiciera reencarnar en un gato nos gustaría vivir en nuestro Instituto, ya que no corren peligro, son estimados, no hay perros a la redonda y siempre hay un gran campo para jugar.

En alguna ocasión, debido al número insostenible de miembros, se decidió, junto con la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), su esterilización, esta medida no fue vista con agrado por varios miembros del Instituto, pero era necesaria.

Se comenta que el origen de la permisión a este grupo desde la fundación del Instituto fue el control de plagas, lo cual aparentemente lo hacen muy bien porque en nuestras 8 hectáreas



**Figura 4.** Carlos Monsiváis con uno de sus afamados gatos. (La vida de Carlos Monsiváis a través de... ¿sus gatos?) <https://news.culturacolectiva.com/mexico/aniversario-luctuoso-de-carlos-monsivais/>

de superficie es anecdótico encontrar ratas o ratones, no así algunas ardillas y pájaros de diferentes especies que al parecer no tienen problema en convivir.

Era común el llamado nocturno de los gatos aproximadamente a las 22:00 horas a la residencia médica todos los días, donde sabían que se entregaba a los mismos la colación nocturna de la guardia y ellos iban por su dotación, si la misma no era proporcionada, empezaban a maullar de una forma de exigencia a dicha prestación.

En una ocasión hubo una junta en Enseñanza, ya que se informó por el servicio de limpieza que había mucha comida tirada en el descanso médico muy sugerente de una batalla campal entre residentes de guardia, posteriormente una investigación demostró que los gatos se habían metido por la ventana aprovechando que no había ningún galeno en ese momento y decidieron darse un festín con lo que había en ese momento (tortas de jamón con queso), pero como solo les deleita la carne decidieron tirar el resto al piso.

Es importante mencionar que nunca han invadido los pabellones de los pacientes, aunque los mismos los miran a través de la ventana jugando en el pasto y árboles.

Probablemente hay muchas consideraciones a futuro en valorar su estancia y permanencia en nuestro lugar de trabajo, pueden argumentarse control de infecciones, cuidado animal, no lugar para mascotas, etc.

Pero es innegable la alegría que ha proporcionado todos los días tan solo su presencia en más de 8 décadas.

Desde hace 25 años se ha evaluado la conveniencia de tener mascotas en los hospitales<sup>4</sup> para mejorarla en los cuidados de personas vulnerables, niños y ancianos. **Figura 5**



**Figura 5.** Terapia de mascotas en áreas hospitalarias. (Rescue cat visits hospital to help all the patients feel safe <https://www.thedodo.com/duke-ellington-cat-medical-center-2226304254.html>).

Probablemente, sin habérselo propuesto, hemos sido pioneros en ese rubro.

*Longa vita feles...*

## REFERENCIAS

1. <https://dle.rae.es/srv/search?m=30&w=mascota> (accesado el 17 de noviembre de 2019).
2. <https://definicion.de/mascota/> (Accesado 17 de julio de 2019).
3. Gatos en el Antiguo Egipto. [https://es.wikipedia.org/wiki/Gatos\\_en\\_el\\_Antiguo\\_Egipto](https://es.wikipedia.org/wiki/Gatos_en_el_Antiguo_Egipto). Accesado 18 de noviembre de 2019).
4. New guidance for animals, pet therapy in hospitals. <http://www.healthcarebusinesstech.com/animal-visits-hospitals/> (Accesado 18 de noviembre de 2019).

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3994>

## ¿Qué influencia tiene el toque terapéutico en el cáncer de mama?

### What influence does the therapeutic touch have on breast cancer?

Sandra Martínez-Pizarro

#### Resumen

El toque terapéutico es una terapia basada en movimientos de las manos y detección del campo energético para corregir desequilibrios. En los últimos años su uso se ha incrementado potencialmente, e incluso lo han utilizado mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, los estudios actuales realizados en diversos países no han podido demostrar que el efecto del toque terapéutico sea superior al del placebo. Por tanto, es importante que los profesionales sanitarios tengan en cuenta estos conocimientos para asesorar adecuadamente a las mujeres con cáncer de mama que, en muchas ocasiones, ante la desesperación, prueban todo tipo de terapias. De esta manera, se les podrá ofrecer a los pacientes los mejores cuidados, tratamientos y consejos basados en las últimas evidencias científicas demostradas. No obstante, también es importante incrementar los estudios científicos en este ámbito para examinar los resultados obtenidos en estudios con mayor muestra e identificar su posible o nulo efecto sinérgico con otras terapias. Pero al día de hoy los estudios de alta calidad no demuestran que el toque terapéutico tenga eficacia clínica.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama; toque terapéutico.

#### Abstract

The therapeutic touch is a therapy based on hand movements and detection of the energy field to correct imbalances. In recent years its use has potentially increased and has even been used by women with breast cancer. However, current studies in various countries have failed to demonstrate that the effect of therapeutic touch is superior to that of placebo. Therefore, it is important that health professionals take this knowledge into account to adequately advise women with breast cancer, who in many cases in the face of despair try all kinds of therapies. In this way, patients can be offered the best care, treatments and advice based on the latest scientific evidence demonstrated. However, it is also important to increase scientific studies in this area to examine the results obtained in studies with larger samples and identify their possible or no synergistic effect with other therapies. But today high-quality studies do not show that the therapeutic touch has clinical efficacy.

**KEYWORDS:** Breast neoplasms; Breast cancer; Therapeutic touch.

Hospital Comarcal de Huércal Overa, España.

**Recibido:** 25 de febrero 2020

**Aceptado:** 17 de marzo 2020

#### Correspondencia

Sandra Martínez Pizarro  
mpsandrita@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Pizarro S. ¿Qué influencia tiene el toque terapéutico en el cáncer de mama? Med Int Méx. 2021; 37 (4): 607-609.

## ANTECEDENTES

El toque terapéutico es una terapia basada en movimientos de las manos y detección del campo energético para corregir desequilibrios. En los últimos años su uso se ha incrementado, incluso lo han utilizado mujeres con cáncer de mama; sin embargo, los estudios actuales no corroboran su eficacia.<sup>1</sup>

En el estudio de Younus y su grupo,<sup>1</sup> realizado en 2015 en Canadá se analizó el efecto del toque terapéutico durante la radioterapia. A las mujeres sometidas a radiación por cáncer de mama en estadio I-II tras una cirugía conservadora se les trató con toque terapéutico tres veces por semana después de la radioterapia. Los resultados mostraron que no hubo beneficio significativo del toque terapéutico en el grado de toxicidad o el tiempo para llegar al peor grado de dermatitis por radiación. Además, el toque terapéutico no mejoró la calidad de vida, el estado de ánimo ni el resultado cosmético general, tampoco redujo la fatiga.

El objetivo del estudio de Greenlee y colaboradores,<sup>2</sup> realizado en 2016 en Estados Unidos, fue determinar si la medicina complementaria y alternativa se asocia con disminución en el inicio de la quimioterapia contra el cáncer de mama. Hubo 5 modalidades de medicina complementaria y alternativa (vitaminas o minerales, productos botánicos, naturales, autopráctica de mente-cuerpo y práctica basada en mente-cuerpo, como el toque terapéutico). Una cohorte de 685 mujeres con cáncer de mama invasivo tuvo seguimiento durante 12 meses. Los resultados mostraron que los suplementos dietéticos naturales, pero no las prácticas de mente-cuerpo, se asociaron con disminución en el inicio de la quimioterapia.

En el estudio de Matourypour y su grupo,<sup>3</sup> realizado en 2016 en Irán, se investigó el efecto del

toque terapéutico en la intensidad del vómito inducido por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. Los resultados mostraron que el toque terapéutico reduce la intensidad del vómito en el grupo de intervención. Sin embargo, esto puede deberse a la presencia del terapeuta y probablemente a la reducción de la ansiedad relacionada con una intervención adicional. Por tanto, se recomiendan más investigaciones teniendo en cuenta el grupo placebo y recurrir a otra persona además del terapeuta.

En el estudio de FitzHenry y colaboradores,<sup>4</sup> realizado en 2014 en Estados Unidos, se investigó el efecto del toque terapéutico en la fatiga en pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapia. En este ensayo clínico con distribución al azar controlado con placebo la intervención fue una sesión de 45 minutos de toque terapéutico o terapia simulada una vez por semana. Los resultados no respaldan un efecto benéfico del toque terapéutico en la fatiga ni en la calidad de vida.

Los estudios científicos realizados en los últimos años no han podido demostrar que el efecto del toque terapéutico sea superior al del placebo.

Es importante que los profesionales sanitarios tengan en cuenta estos conocimientos para asesorar adecuadamente a las mujeres con cáncer de mama que en muchas ocasiones, ante la desesperación, prueban todo tipo de terapias. Pero no es ética la recomendación sanitaria de una terapia que no ha demostrado eficacia. Al informar adecuadamente respecto a las terapias eficaces y no eficaces se les estará ofreciendo a las pacientes los mejores consejos y cuidados sanitarios basados en las últimas evidencias científicas demostradas.

No obstante, también es importante incrementar los estudios científicos en este ámbito para tratar de identificar un efecto superior al del



placebo del toque terapéutico o la ausencia del mismo en estudios con mayor muestra, identificar posibles resultados a largo plazo, y su posible o nulo efecto sinérgico con otras terapias. Pero, al día de hoy, los estudios de alta calidad no demuestran que el toque terapéutico tenga eficacia clínica.

## CONCLUSIONES

A raíz de los ensayos clínicos realizados en los últimos años en diferentes países puede concluirse que al día de hoy la ciencia no ha podido identificar un efecto del toque terapéutico que sea superior al efecto placebo.

Los profesionales sanitarios son los encargados y los responsables de cuidar a los pacientes, mejorar la calidad de vida de los mismos y educar en salud. La educación sanitaria debe estar basada en conocimientos científicos sólidos, robustos y consistentes. Para ello, los sanitarios deben estar bien formados académicamente, informados de las últimas novedades y avances en el campo de la salud, y preparados para dar respuestas con evidencia sólida ante las sugerencias de sus pacientes. Las terapias alternativas son cada vez más frecuentes y demandadas por la población para tratar múltiples enfermedades, como el

cáncer de mama. Pero, al tener en cuenta los resultados de los ensayos clínicos, los profesionales sanitarios no deberían recomendar ni aplicar el toque terapéutico a los enfermos hasta que demuestre una eficacia mayor a la del placebo. De esta manera, se les estará brindando a los pacientes los cuidados y educación sanitaria más actual y sólida basada en las últimas evidencias científicas verificadas.

## REFERENCIAS

1. Younus J, Lock M, Vujovic O, Yu E, et al. A case-control, mono-center, open-label, pilot study to evaluate the feasibility of therapeutic touch in preventing radiation dermatitis in women with breast cancer receiving adjuvant radiation therapy. *Complement Ther Med* 2015; 23 (4): 612-6. doi. 10.1016/j.ctim.2014.11.003.
2. Greenlee H, Neugut AI, Falci L, Hillyer GC, et al. Association between complementary and alternative medicine use and breast cancer chemotherapy initiation: The Breast Cancer Quality of Care (BQUAL) Study. *JAMA Oncol* 2016; 2 (9): 1170-6. doi. 10.1001/jamaoncol.2016.0685.
3. Matourypour P, Vanaki Z, Zare Z, Mehrzad V, et al. Investigating the effect of therapeutic touch on the intensity of acute chemotherapy-induced vomiting in breast cancer women under chemotherapy. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2016; 21 (3): 255-60. doi. 10.4103/1735-9066.180373.
4. FitzHenry F, Wells N, Slater V, Dietrich MS, et al. A randomized placebo-controlled pilot study of the impact of healing touch on fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy. *Integr Cancer Ther* 2014; 13 (2): 105-13. doi. 10.1177/1534735413503545.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.5491>

## La importancia de la Medicina interna, una breve opinión de un médico no internista

### The importance of the Internal medicine, a brief opinion of a non-internist physician.

David Alejandro Cabrera-Gaytán

En la entrada de un hospital, una manta dirigida al público en general dice: “Las citas de Medicina interna y valoración preoperatoria no se programarán hasta nuevo aviso”. Ese mensaje ha evocado una reflexión rápida, pero evidente, de la importancia que ha tenido la Medicina interna en la atención de pacientes que enferman de COVID-19.

La Secretaría de Salud, en sus informes técnicos, refiere que en agosto de 2020 de forma acumulada se han notificado al sistema especial de vigilancia epidemiológica 87 mil casos confirmados de COVID-19 en personal de salud, la mayoría en el centro del país; donde la mayor concentración de casos está entre los 25 y 49 años de edad. Si bien el personal de enfermería es el más afectado, el personal médico representó el 27%. Pero el 49.5% de los casos fatales fueron médicos.<sup>1</sup> Para el informe de marzo de 2021, la cifra ascendió a 228,157 casos confirmados, por lo que en medio año se han notificado 141,157 casos más, lo que representa un aumento de 162 puntos porcentuales. También se aprecia un cambio en la edad, el grupo de 30 a 34 tiene la mayor cantidad de casos, pero también había casos desde los 20 años de edad, por lo que la mediana es de 37 años, lo que denota que médicos en formación se han infectado.<sup>2</sup> El personal médico representa el 26% de los casos confirmados y el 47% entre los decesos, por lo que el único cambio representativo es que continúa la transmisión entre el personal de salud y ahora en edades más jóvenes. Aunque no se definen las especialidades del personal de salud de médicos y enfermería, existen datos periódicos de que en un hospital del Estado de México los más afectados fueron los residentes de Medicina interna.<sup>3</sup> En otras latitudes,

Coordinación de Investigación en Salud,  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Recibido:** 17 de marzo 2021

**Aceptado:** 5 de abril 2021

#### Correspondencia

David Alejandro Cabrera Gaytán  
dcpventiva@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Cabrera-Gaytán DA. La importancia de la Medicina interna, una breve opinión de un médico no internista. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 610-612.



este gremio atiende al 80% de estos pacientes en los hospitales en España;<sup>4</sup> asimismo, la mayor frecuencia de los decesos por COVID-19 en seis países fueron los médicos de urgencias (41%), seguidos de los internistas (6%).<sup>5</sup>

La labor del médico internista ha sido trascendental para proporcionar una atención escrupulosa y metódica del paciente, y no solo en esta pandemia, sino mucho antes. El Colegio de Medicina Interna de México refiere que “es un médico especializado en la atención del adulto”,<sup>6</sup> que abarca prácticamente toda la línea de vida con sus condiciones y enfermedades, desde la pubertad hasta la vejez. Es un experto en establecer diagnósticos, capacitado en la atención de múltiples enfermedades. Los médicos internistas atienden y entienden los dolores y vivencias de su paciente, porque tienen la agudeza visual para detectar el mínimo cambio en la forma, tamaño, color, andar, forma de sentarse... hasta de hacer una mueca, como sonreír; tienen la sensibilidad para identificar modificaciones en la textura, la magnitud y consistencias al tacto. Tiene las destrezas y el conocimiento de este arte, con cimientos científicos que solo ellos tienen para “internarse” en el cuerpo de un ser humano; estudiar a la persona, a través de la ambigüedad y oscuridad de los síntomas (dado su valor semántico y percepción del paciente), abarcando su origen y naturaleza junto con sus alcances (complicaciones y secuelas); donde el “espacio del cuerpo y el espacio de la enfermedad tienen latitud para deslizarse uno en relación con el otro”.<sup>7</sup> Por lo que la Medicina interna es una creación única e irremplazable, donde los internistas desarrollan cualidades integrales y sintetizadoras, con la capacidad de despertar la admiración por su descripción y análisis exhaustivos, que distingue con un vistazo los puntos de lo que le es extraño o no sano. No en balde, su experiencia es aprovechada para la realización de una valoración clínica prequirúrgica, otorgando seguridad y precisión sobre

el actuar de otros médicos. Estas habilidades son el secreto de los “descubrimientos” diagnósticos del quehacer diario. Pero el reconocimiento de una enfermedad es solo el inicio; falta la acción terapéutica que alivie, restituya, mitigue, controle o sea medio paliativo para el paciente o, en estos tiempos de COVID-19, que sin existir una medida de prevención secundaria específica, otorgue medidas de soporte de vida; como bien lo han plasmado diversos autores, hasta el momento la pandemia de COVID-19 ha traído cambios sustanciales en la Medicina interna y continuará haciéndolo, con el desarrollo y reforzamiento de habilidades.<sup>8,9</sup>

Los médicos internistas son la primera y última líneas para atender situaciones críticas como éstas porque continuarán otorgando la atención a personas con enfermedades crónico-degenerativas que son de prevalencia alta y con complicaciones que aquejan a la población mexicana entre las primeras causas de mortalidad. Son los seres humanos que han tenido que dar a su vida una transformación (personal, laboral, familiar, social e institucional) y, lamentablemente, muchos más, literalmente, han dado su vida. Son los médicos que atienden los viejos y conocidos síndromes, expresados en nuevas enfermedades.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. COVID-19 México, personal de salud. 9 de agosto de 2020.
2. Secretaría de Salud. COVID-19 México, personal de salud. 1 de marzo de 2021.
3. Pérez M. Residentes e internos del hospital del IMSS contagiados de Covid-19 piden disculpa pública de Zoé Robledo. *El Economista*. 9 de abril de 2020. Disponible en: <http://eleconomista.com.mx/amp/politica/Residentes-e-internos-de-hospital-del-IMSS-contagiados-de-Covid-19-piden-disculpa-publica-de-Zoe-Robledo-20200409-0035.html>.
4. Sociedad Española de Medicina Interna. Medicina Interna, especialidad que trata alrededor del 80% de los pacientes hospitalizados no críticos por COVID-19. Disponible en: <http://fesemi.org/informacion/prensa/semi/medicina-interna-especialidad-que-trata-alrededor-del-80-de-pacientes>.

5. Ing Eb, Xu Qa, Salimi A, Torun N. Physician deaths from corona virus (Covid-19) disease. *Occup Med* 2020; 70 (5): 370-374. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa088>.
6. Colegio de Medicina Interna de México. ¿Sabe lo que es un médico internista y lo que puede hacer por usted? Disponible en: <http://cmim.org/que-es-un-medcio-internista.php>.
7. Foucault M. *El Nacimiento de la Clínica: una arqueología de la mirada médica*. Siglo XXI editores, segunda edición revisada. México, 2012: 32.
8. Redberg R, Katz M, Steinbrook R. Internal medicine and COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (12): 1135-1136. doi. 10.1001/jama.2020.15145.
9. Bertolino L, Vitrone M, Durante-Mangoni E. Does this patient have COVID-19? A practical guide for the internist. *Intern Emerg Med* 2020;(15):791-800. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02377-1>.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3465>

## Síndrome del área postrema

### Postrema area syndrome.

Alexander Pabón-Moreno,<sup>1</sup> Gustavo Adolfo Gaitán-Quintero,<sup>1</sup> Elkin José Beltrán-Carrascal,<sup>2,3</sup> Eduardo Usta-Agamez,<sup>2,3</sup> Edwar Ferney Ortiz-Henao<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome del área postrema está incluido en los criterios diagnósticos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), que contiene un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios autoinmunitarios y desmielinizantes del sistema nervioso central, asociados frecuentemente con el anticuerpo específico del canal de agua de la acuaporina-4 (AQP4). El síndrome del área postrema se distingue por náuseas, vómito e hipo intratables. El área postrema es un órgano circunventricular con abundante AQP4 ubicada en el piso del cuarto ventrículo con conexiones múltiples a estructuras del tronco cerebral e hipotálamo, con importantes funciones fisiológicas en el control del reflejo emético, el apetito y la presión arterial, entre otras.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 32 años de edad con síndrome del área postrema, quien inició con hipo intratable asociado con el anticuerpo anti-AQP4.

**CONCLUSIONES:** El síndrome del área postrema es una manifestación de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica con mayor incidencia en población adulta, debe sospecharse ante un cuadro de emesis o hipo intratable que persista por más de 48 horas sin una causa probable.

**PALABRAS CLAVE:** Área postrema; neuromielitis óptica; hipo.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The postrema area syndrome is included in neuromyelitis optica spectrum disorders, which contain a heterogeneous group of autoimmune and demyelinating inflammatory disorders of the central nervous system, associated frequently with the specific water channel antibody of aquaporin-4 (AQP4). The postrema area syndrome is characterized by intractable nausea, vomiting and hiccups without any apparent cause. The postrema area is a circumventricular organ with abundant AQP4 located on the floor of the fourth ventricle with multiple connections to structures of the brainstem and hypothalamus; with important physiological functions in the control of vomiting reflex, appetite and blood pressure, among others.

**CLINICAL CASE:** A 32-year-old female patient with postrema area syndrome, who started with intractable hiccups associated with the AQP4 antibody.

**CONCLUSIONS:** The postrema area syndrome is a manifestation of the neuromyelitis optica spectrum disorders with a higher incidence in the adult population; it should be suspected in the presence of intractable emesis or hiccups that persist for more than 48 hours without a probable cause.

**KEYWORDS:** Area postrema; Neuromyelitis optica; Hiccup.

<sup>1</sup> Residencia de Neurología clínica.

<sup>2</sup> Neurólogo clínico. Profesor. Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Departamento de Neurología, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

<sup>4</sup> Médico estudiante de la especialización de Epidemiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Santander, Colombia.

**Recibido:** 23 de agosto 2019

**Aceptado:** 17 de mayo 2020

#### Correspondencia

Alexander Pabón Moreno  
alpamo10@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Pabón-Moreno A, Gaitán-Quintero GA, Beltrán-Carrascal EJ, Usta-Agamez E, Ortiz-Henao EF. Síndrome del área postrema. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 613-618.

## ANTECEDENTES

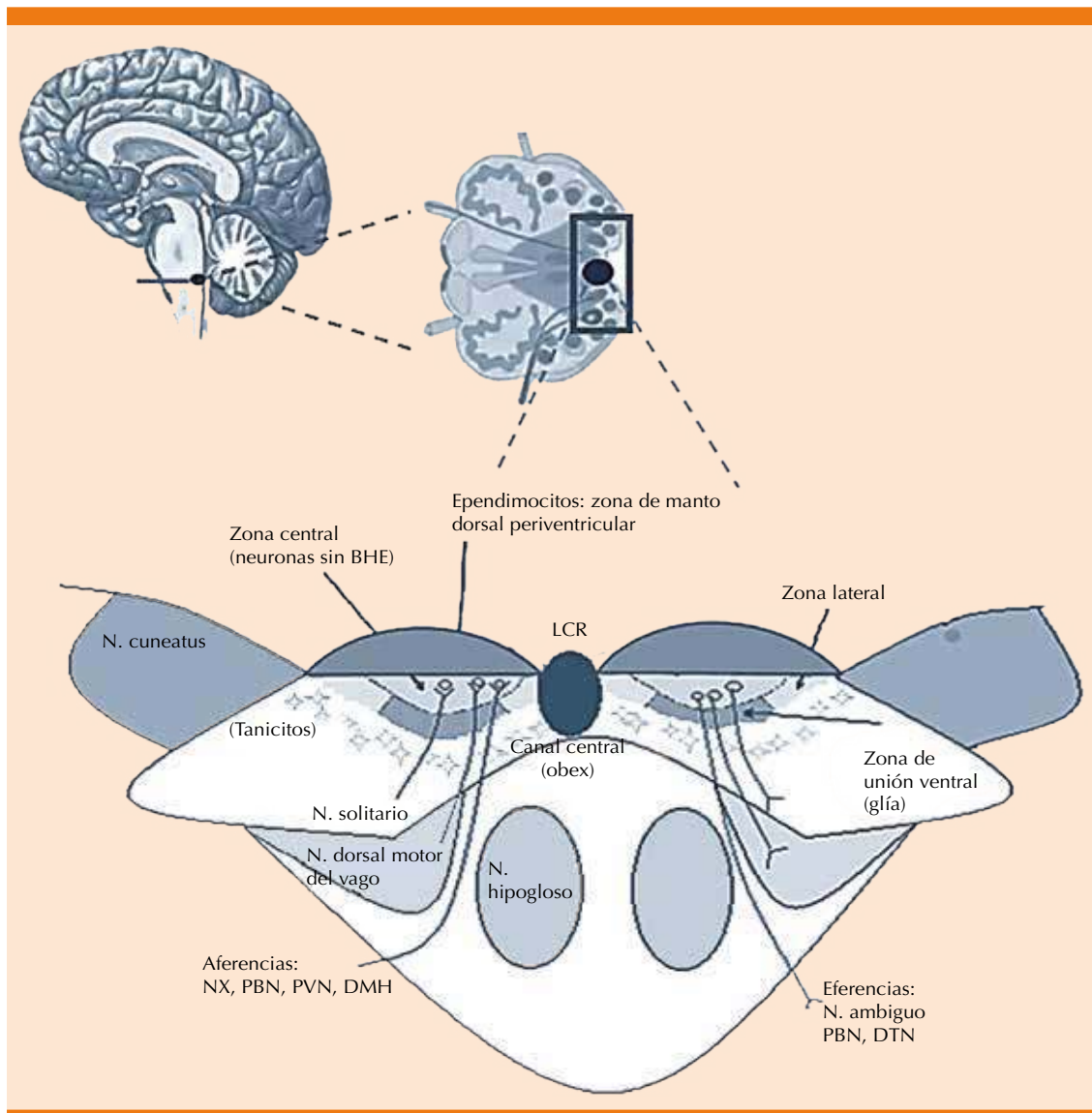
El síndrome del área postrema es un proceso inflamatorio, desmielinizante autoinmunitario del sistema nervioso central, relacionado con un anticuerpo específico contra el canal de agua de la acuaporina-4 (AQP4)<sup>1</sup> y aún más recientemente con anticuerpos contra la vaina de mielina del oligodendrocito (MOG)<sup>2</sup> y la proteína ácida fibrilar glial (anti-GFAP).<sup>3</sup> Desde hace décadas se ha documentado síndrome del área postrema; sin embargo, en 2015 se incluyó en los criterios diagnósticos del consenso internacional para los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).<sup>4</sup> Las manifestaciones clínicas del síndrome del área postrema clásicamente incluyen hipo, náuseas y emesis, que pueden ser intratables a la medicación convencional debido al sitio estratégico donde se localiza el área postrema o “centro del vómito”. Gustav Retzius en 1896 describió por primera vez el área postrema como una estructura ubicada en el parénquima del bulbo raquídeo, adyacente en el límite inferior o caudal del piso del cuarto ventrículo,<sup>5,6</sup> lugar que integra una serie de capilares contorneados que carecen de uniones endoteliales estrechas, sin barrera hematoencefálica (BHE) y células gliales con gran expresión de AQP4; las neuronas del área postrema tienen conexiones con estructuras del tronco encefálico e hipotálamo para el control de funciones autonómicas, como la osmorregulación, la regulación de la presión arterial y el apetito, siendo de mayor relevancia clínica el control del centro del reflejo emético.<sup>3,7</sup> **Figura 1**

Se comunica el caso de una paciente con manifestaciones clínicas y radiológicas del síndrome del área postrema.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años sin ningún antecedente patológico, ingresó al servicio de urgencias

por clínica de 18 días, reconsultante por hipo, dolor abdominal en el epigastrio, vómitos y anorexia. Recibió tratamiento ambulatorio y hospitalario con inhibidores de la bomba de protones, antieméticos como metoclopramida y domperidona en dosis óptimas sin alivio de los síntomas. Durante la estancia en urgencias tuvo un episodio de hematemesis, lo que motivó su traslado a sala de hospitalización. Al examen físico se encontró alerta, taquicárdica, deshidratada, afebril, sin afectación de los pares craneales, sin signos de focalización, fuerza 5/5 generalizada, reflejos miotendinosos ++/++++ generalizados, sensibilidad conservada, sin signos meníngeos, movimientos anormales, ni posturas distónicas. Los estudios de laboratorio, el hemograma, el ionograma y el uroanálisis mostraron función renal y hepática dentro de parámetros normales; la prueba de embarazo (B-hCG) y el perfil de anticuerpos para enfermedades autoinmunitarias fueron negativos. La ecografía abdominal total no evidenció hallazgos patológicos. La endoscopia de vías digestivas altas concluyó esofagitis grado C, hernia hiatal de 5 cm y gastritis eritematosa antral. Ante la persistencia del hipo y la emesis, se realizó tomografía cerebral sin contraste (TC) sin hallazgos anormales. La resonancia magnética cerebral con contraste evidenció en secuencia T2 y FLAIR una zona hiperintensa en la región anterior al piso del cuarto ventrículo de aproximadamente 6 mm de diámetro (**Figura 2**), con realce al contraste en secuencia T1. La punción lumbar mostró líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de límites normales en estudios citológico, citoquímico e infeccioso; se realizaron bandas oligoclonales con patrón tipo I, negativas para producción de anticuerpos intratecales. Los anticuerpos anti-AQP4 en suero fueron positivos (> 4.5 U/mL), por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1000 mg al día durante 3 días con alivio completo de los síntomas; la paciente fue dada de alta y se inició protocolo para tratamiento con rituximab en esquema de dos infusiones de 1 g al día, separados por 15



**Figura 1.** El área postrema es uno de los órganos circunventriculares, que se caracterizan por la ausencia de barrera hematoencefálica y capilares fenestrados, está ubicada en el piso y techo del IV ventrículo a nivel del obex, lugar donde se continúa como canal central endodimario, implica varias funciones, entre ellas, tiene quimiorreceptores que activan el centro emético, las neuronas están ubicadas en la zona central, tienen receptores de canales ionotrópicos de serotonina (5HT<sub>3</sub>), cubiertas por un manto (ependimocitos) y limitadas por una zona ventral conformada principalmente por neuroglia y tanicitos que tienen función de sostén y limitan el área postrema (capilares fenestrados) del parénquima con barrera hematoencefálica en la zona funiculus separans, recibe aferencias principalmente serotoninérgicas de axones periféricos del nervio vago, núcleo parabraquial (PBN), núcleo periventricular (PVN), hipotálamo dorso medial (DMH) y núcleo dorsal motor del vago; emite eferencias al núcleo ambiguo, núcleo dorsal motor del vago, PBN, núcleo dorsal tectal (DTN) para coordinar el reflejo emético.

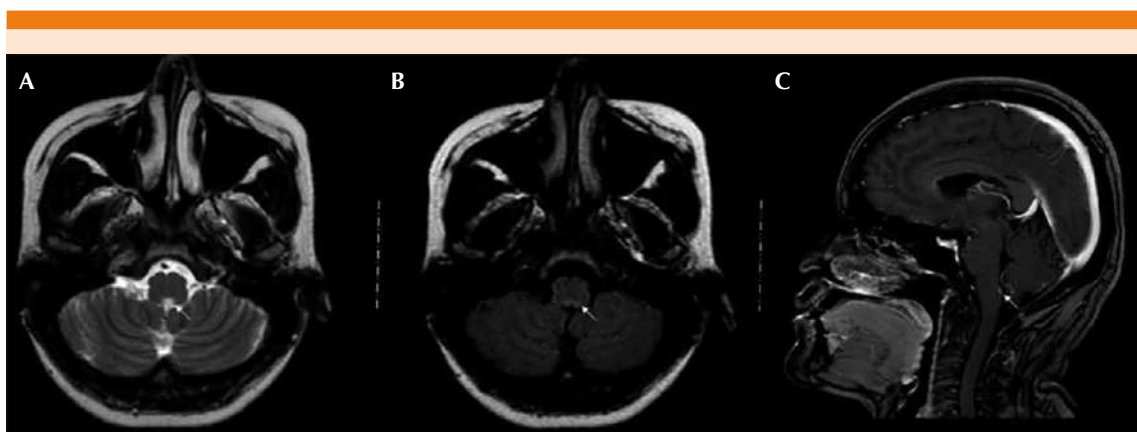
Tomada y ajustada de las referencias 3 y 7.

días; sin embargo, tuvo un reingreso al mes, por un síndrome hemisensitivo izquierdo, además de hiperreflexia en las cuatro extremidades. Se encontró una lesión longitudinalmente extensa que iniciaba desde el área postrema hasta c4c5, que no se observó en la primera resonancia. Fue ingresada para realización de plasmaféresis y en la actualidad se le administra régimen de rituximab 1 g vía IV cada 6 meses, hasta el momento se encuentra con una escala EDSS 1, con hiperreflexia y clonus patelar como secuelas.

## DISCUSIÓN

El síndrome del área postrema se incluye como un criterio clínico central para trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; sin embargo, el fenotipo clínico de este síndrome no está claramente definido.<sup>8</sup> Los ataques de síndrome del área postrema ocurren con frecuencia durante el curso de otras manifestaciones de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, con prevalencia variable del 7.1 al 14.5%, suele manifestarse en la cuarta década de la vida, es más común en mujeres y con frecuencia se aso-

cia con afecciones autoinmunitarias sistémicas, como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o enfermedad celíaca, aunque más comúnmente con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.<sup>9</sup> En el caso descrito, la manifestación clínica fue hipo intratable, náuseas, emesis y anorexia, lo que concuerda con los resultados de estudios multicéntricos que han tratado de establecer un fenotipo del síndrome del área postrema; es necesario resaltar que las manifestaciones clínicas mencionadas son específicas para AQP4-IgG-NMOSD seropositiva. Entre los criterios diagnósticos de síndrome del área postrema se requiere la aparición aguda o subaguda de vómitos, náuseas o hipo intratable, como síntomas únicos o combinados, que persisten durante al menos 48 horas, con la exclusión de otras afecciones; se confirma con la existencia de una lesión en el área postrema evidenciada en la imagen de resonancia magnética (IRM).<sup>10,11</sup> En el caso comunicado se observó en la imagen de resonancia magnética en secuencia T2 una lesión hiperintensa en la región anterior del piso del IV ventrículo correspondiente al área postrema. **Figura 2**



**Figura 2.** Imagen de resonancia magnética cerebral que muestra hiperintensidad y realce de gadolinio a nivel del área postrema. **A.** T2. **B.** FLAIR. **C.** T1 gadolinio.



El estudio del líquido cefalorraquídeo estaba dentro de límites normales, lo que descartó causas infecciosas, neoplásicas o autoinmunitarias intratecales; se realizaron bandas oligoclonales que mostraron un patrón tipo I, los anticuerpos anti-AQP4 fueron positivos (> 4.5 U/mL). Según la bibliografía, tanto los anticuerpos específicos para enfermedades desmielinizantes como la imagen de resonancia magnética son herramientas útiles para el diagnóstico diferencial de cuadros compatibles con esclerosis múltiple, neuromielitis óptica o encefalitis anti-MOG.<sup>11</sup> Este caso representaba un gran reto clínico debido a que la paciente no había tenido ningún síntoma neurológico e inició con el síndrome del área postrema, lo que es una manifestación infrecuente; además, tenía síntomas distractores, como la hematemesis y el dolor abdominal epigástrico, que orientaban inicialmente a una causa gastrointestinal; síntomas que pueden explicarse por el tiempo prolongado del cuadro clínico. La paciente se sometió a estudios que incluyeron endoscopia digestiva alta y ultrasonografía abdominal en busca de una causa gastrointestinal con hallazgos que no explicaban completamente la persistencia de los síntomas. Debe tenerse en cuenta que alrededor del 20% de los síndromes del área postrema recibe un diagnóstico incorrecto, como gastroparesia, intoxicación alimentaria, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, colecistitis, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hígado graso, infección por *Clostridium difficile* e hipo-vómito psicógeno.<sup>12</sup> Con respecto al tratamiento, los estudios concuerdan con medidas generales sintomáticas con antieméticos (metoclopramida, ondansetrón, prometazina), hidratación intravenosa, además de iniciar conjuntamente inmunoterapia con metilprednisolona intravenosa y en casos resistentes inmunoglobulina o plasmaféresis. Finalmente, se requerirá una terapia inmunosupresora de mantenimiento para evitar las recaídas discapacitantes con importantes secuelas neurológicas

por afectación principalmente del nervio óptico y la médula. Existen varios esquemas de los que inicialmente puede optarse por corticosteroides orales y continuar con medicamentos como azatioprina, micofenolato mofetilo o rituximab.

## CONCLUSIONES

El síndrome del área postrema es una manifestación de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica con mayor incidencia en población adulta, debe sospecharse ante un cuadro de emesis o hipo intratable que persista por más de 48 horas sin una causa probable. Representa un reto para el clínico, debido a la gran variedad de diagnósticos diferenciales, más aún si el paciente no ha reunido manifestaciones neurológicas e inicia con este síndrome. El diagnóstico se establece por medio de resonancia magnética y de anticuerpos anti-AQP-4. El tratamiento oportuno y adecuado juega un papel importante para el alivio de este síndrome desmielinizante; así como en la calidad de vida y discapacidad en esta población evitando las posibles recaídas con manifestaciones más severas de la neuromielitis óptica.

## Agradecimientos

A la Organización Clínica General del Norte.

## REFERENCIAS

1. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91 (17): e1642-e1651. doi. 10.1212/WNL.0000000000006392.
2. Borisov N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, et al. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. *Front Neurol* 2018; 9: 888. doi. 10.3389/fneur.2018.00888.
3. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65 (9): 1479-1482. doi. 10.1212/01.wnl.0000183151.19351.82.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis

- optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85 (2): 177-189. doi. 10.1212/WNL.0000000000001729.
5. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Medicine* 2001; 111 (8): 106-112. doi. 10.1016/s0002-9343(01)00849-x.
  6. Camara-Lemarroy CR, Burton JM. Area postrema syndrome: A short history of a pearl in demyelinating diseases. *Mult Scler* 2019; 25 (3): 325-329. doi. 10.1177/1352458518813105.
  7. Price CJ, Hoyda TD, Ferguson AV. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008; 14 (2): 182-194. doi. 10.1177/1073858407311100.
  8. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91 (17): e1642-e1651. doi. 10.1212/WNL.0000000000006392.
  9. de Carvalho W, Vissoci E, Kallaur AP, Rangel S, et al. Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis optica. *Acta Neuropsychiatr* 2017; 29 (3): 170-178. doi. 10.1017/neu.2016.49.
  10. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, et al. Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84 (11): 1165-1173. doi. 10.1212/WNL.0000000000001367.
  11. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; 63 (7): 964-968. doi. 10.1001/archneur.63.7.964.
  12. Ciron J, Sourdrille F, Biotti D, Tchoumi T, et al. Area postrema syndrome: Another feature of anti-GFAP encephalomyelitis. *Mult Scler* 2020; 26 (2): 253-255. doi. 10.1177/1352458518817992.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3477>

## Síndrome lacunar disartria-mano torpe

### Lacunar dysarthria-clumsy hand syndrome.

Alejandro Gutiérrez-Castillo,<sup>1</sup> Amado Jiménez-Ruiz,<sup>2</sup> Javier Gutiérrez-Castillo,<sup>1</sup> José Luis Ruiz-Sandoval<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome lacunar disartria-mano torpe fue descrito por Charles Miller-Fisher en 1967. Actualmente se han descrito diversos mecanismos fisiopatológicos responsables, como el infarto aterotrombótico o el infarto embólico; sin embargo, la hipótesis lacunar descrita originalmente por Miller-Fisher sigue siendo el mecanismo etiológico principal.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 59 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica quien padeció súbitamente un síndrome de disartria-mano torpe a consecuencia de un infarto lacunar en la cápsula interna, secundario a una emergencia hipertensiva. Tras el control de la presión arterial, se logró la corrección del déficit neurológico con excelente evolución clínica.

**CONCLUSIONES:** Comparado con otros eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico, en los infartos lacunares se ha descrito un pronóstico favorable. Los que se manifiestan como disartria-mano torpe tienen mortalidad del 0% y excelente pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Evento cerebral vascular; ataxia; disartria; disartria-mano torpe; hipertensión; infarto; infarto lacunar; síndrome lacunar.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The lacunar dysarthria-clumsy hand syndrome was described by Miller-Fisher in 1967. Although other pathophysiological mechanisms, such as atherothrombotic or embolic infarction have been described, the lacunar hypothesis originally described by Miller-Fisher remains as the main mechanism in this syndrome.

**CLINICAL CASE:** A 59-year-old female patient with history of hypertension who suddenly developed dysarthria-clumsy hand syndrome as a result of a lacunar infarction in the left internal capsule, secondary to a hypertensive emergency. After management of blood pressure, neurologic symptoms disappeared, with an excellent prognosis in short and medium term.

**CONCLUSIONS:** Compared to other ischemic strokes, a more favorable prognosis has been described in lacunar strokes. In those presenting as dysarthria-clumsy hand syndrome mortality is very low with excellent prognosis.

**KEYWORDS:** Cerebrovascular accident; Ataxia; Dysarthria; Dysarthria-clumsy hand syndrome, Hypertension; Infarction; Lacunar infarction; Lacunar syndrome.

<sup>1</sup> Médico pasante de Servicio Social, Departamento de Medicina Interna, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 11 de octubre 2019

**Aceptado:** 14 de marzo 2020

#### Correspondencia

Alejandro Gutiérrez Castillo  
alexgtz91@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Gutiérrez-Castillo A, Jiménez-Ruiz A, Gutiérrez-Castillo J, Ruiz-Sandoval JL. Síndrome lacunar disartria-mano torpe. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 619-622.

## ANTECEDENTES

El infarto lacunar es un tipo de infarto cerebral de tipo isquémico, de menos de 15 mm de diámetro por imagen, que normalmente ocurre tras la oclusión de una arteria perforante en núcleos basales, tálamo, cápsula interna, corona radiada o tallo cerebral,<sup>1</sup> como consecuencia de arteriopatías tromboticas u oclusión embólica.<sup>1</sup> Pese a que inicialmente la lipohialinosis consecuente de los efectos crónicos de la hipertensión arterial se consideraba el principal mecanismo fisiopatológico para explicar este tipo de infarto,<sup>2</sup> actualmente se sugiere la existencia de otros mecanismos implicados, como la oclusión embólica o la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con subsecuente extravasación de componentes tóxicos sanguíneos.<sup>1,2</sup> Respecto a su inicio clínico, estos pueden ocurrir de manera asintomática como episodios transitorios de isquemia cerebral o como alguno de los síndromes lacunares clásicos, que incluyen: hemiparesia motora pura, síndrome hemisensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, ataxia-hemiparesia o síndrome de disartria-mano torpe.<sup>1</sup>

El síndrome de disartria-mano torpe fue descrito por el neurólogo canadiense Charles Miller Fisher en 1964<sup>1</sup> y es el síndrome clásico lacunar más raro.<sup>3</sup> En el artículo original se describe este síndrome como la combinación de disartria con *torpeza de la mano*, que se manifiesta como entecimiento en la manipulación fina, dificultad en la escritura, junto con ataxia vacilante en la prueba dedo-nariz que difería de la de tipo cerebelosa.<sup>4</sup> Se ha descrito que las localizaciones anatómicas más frecuentes asociadas con este síndrome son la cápsula interna (40%), el puente (17%) y la corona radiada (8.6%).<sup>3</sup>

Se comunica el caso de un infarto lacunar en el brazo posterior de la cápsula interna con manifestación de síndrome disartria-mano torpe.

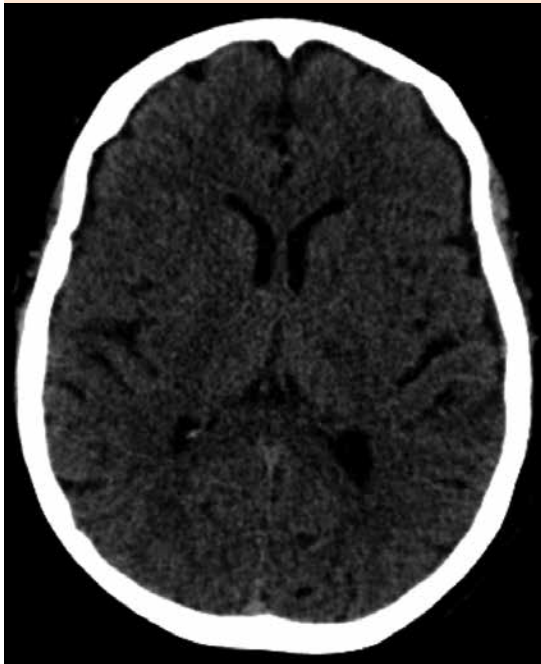
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años que acudió al servicio de urgencias tras el inicio súbito de torpeza e incoordinación de la mano derecha, que notó tras la incapacidad de utilizar correctamente su teléfono celular, acompañada de dificultad para articular palabras. Entre sus antecedentes médicos destacaban: hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 2 y pancreatitis crónica. Tenía antecedente de tabaquismo de cuatro cigarros al día durante 35 años y sedentarismo como principales factores de riesgo cardiovascular. A la exploración física se encontró presión arterial de 280/105 mmHg y leve ataxia superior derecha, con el resto de los signos vitales normales.

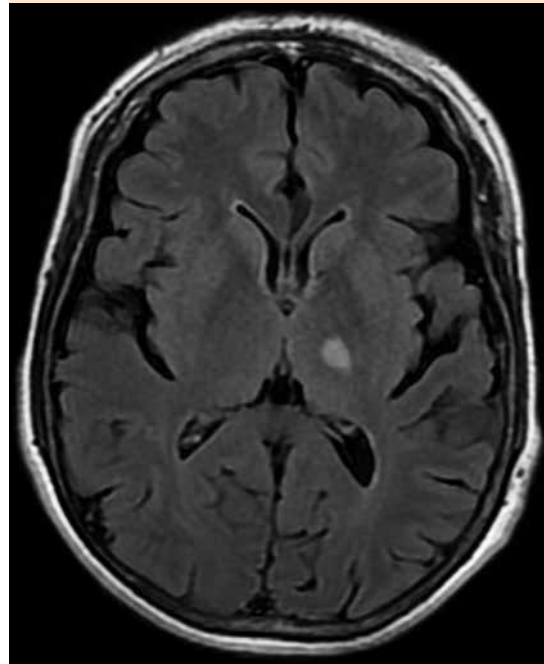
Los estudios de laboratorio generales no mostraron ninguna alteración. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo demostró infarto lacunar en rodilla de la cápsula interna izquierda, con afección del núcleo lenticuloestriado continuo. **Figura 1**

Tras establecerse el diagnóstico de emergencia hipertensiva, se inició tratamiento con nitroglicerina, enalapril y amlodipino, alcanzando la disminución de la presión arterial de aproximadamente 20% (200/100 mmHg) en las 12 horas posteriores a su ingreso. Al día siguiente se logró un descenso a 162/75 mmHg con evolución satisfactoria y alivio de los déficits neurológicos descritos al ingreso.

El perfil de lípidos mostró triglicéridos de 226 mg/dL (normal < 150 mg/dL) y colesterol HDL de 32 mg/dL (normal > 40 mg/dL). El ecocardiograma transtorácico reveló hipertrofia del septum interauricular, con datos de miocardiopatía hipertrófica concéntrica relacionada con hipertensión arterial crónica. El ultrasonido de carótidas demostró placas de aterosclerosis calcificadas bilaterales, sin datos sugerentes



**Figura 1.** Tomografía axial computada en corte axial que muestra hipodensidad consistente con infarto lacunar en la rodilla de la cápsula interna del lado izquierdo.



**Figura 2.** Resonancia magnética, secuencia DWI/FLAIR, corte axial, que confirma el infarto lacunar que abarca la rodilla de la cápsula interna y el tálamo del lado izquierdo.

de inestabilidad hemodinámica. La resonancia magnética corroboró la lesión isquémica subaguda a nivel del tálamo y brazo posterior de la cápsula interna izquierdos. **Figura 2**

En su última cita, ocho meses después del evento, se mantenía con buen control de la presión arterial (127/70 mmHg) sin síntomas neurológicos residuales.

## DISCUSIÓN

A finales de 1950, el doctor Fisher propuso la "hipótesis lacunar" estableciendo la relación entre los síntomas focales, en forma de síndromes lacunares clásicos, con una topografía anatómica distintiva y causa específica.<sup>1</sup> En la actualidad se sabe que otros mecanismos fisiopatológi-

cos, como el infarto aterotrombótico, el infarto cardioembólico o la hemorragia intracerebral, pueden ocurrir en forma de síndrome de disartria-mano torpe; sin embargo, el infarto lacunar es el mecanismo responsable en el 94.4% de los casos de disartria-mano torpe.<sup>3</sup>

El síndrome disartria-mano torpe es el síndrome lacunar clásico más infrecuente. Como parte del espectro clínico en que se manifiestan los síndromes lacunares, únicamente del 4.6 al 6.1% de éstos se manifiesta como síndrome de disartria-mano torpe.<sup>3</sup> Además de los datos clave propios de este síndrome, se ha descrito que hasta el 94.3% de los pacientes muestran debilidad en las extremidades contralaterales y el 17.1% ataxia de tipo cerebelosa,<sup>3</sup> manifestaciones que tuvo nuestra paciente a su ingreso. Esta

combinación de signos clínicos se relaciona con la localización anatómica de la lesión, ubicada en la cápsula interna en el 40% de los casos.<sup>3</sup> Se ha sugerido que esta relación entre la anatomía y la manifestación clínica se debe al daño parcial de fibras motoras de la vía piramidal, cuya alteración parcial sería la causante del síndrome, lo que explicaría la misma manifestación clínica en otros sitios anatómicos por donde atraviesa esta vía, como el puente o la corona radiada.<sup>3</sup>

Por lo general, el pronóstico a corto y largo plazo del infarto lacunar es bueno, en comparación con otras formas de infarto cerebral. Para este tipo de infarto se describe una mortalidad a 30 días del 2.5% y discapacidad, reportada como pérdida de independencia en el primer año, del 18 al 33%.<sup>5</sup> Sin embargo, recientemente se describieron consecuencias negativas a largo plazo, como mayor riesgo de muerte, riesgo de recurrencia y deterioro cognitivo.<sup>5</sup> En los infartos que se manifiestan como síndrome de disartria-mano torpe la mortalidad es del 0%, con 47.5% de los pacientes sin secuelas neurológicas al momento de su egreso; el tiempo promedio de estancia hospitalaria es de 11.7 días.<sup>3</sup> En el caso comunicado esta descripción se cumple porque la paciente fue dada de alta al día siguiente, sin secuelas neurológicas al momento del egreso ni 8 meses después. Aún es temprano para señalar la ausencia de secuelas o de riesgo, por lo que debe realizarse un

seguimiento estrecho para prevenir las futuras consecuencias a largo plazo.

## CONCLUSIONES

Como médicos debemos estar alertas del espectro clínico que tiene la enfermedad cerebral vascular, así como los datos clínicos sutiles que orienten hacia alguna parte de este espectro. Aunque una gran parte de los eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico son de origen trombótico o embólico, los infartos lacunares suelen tener manifestaciones clínicas específicas asociadas con una localización anatómica en particular y suelen curarse con un buen pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 179-96. doi. 10.1586/14737175.9.2.179.
2. Reggenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: A review. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1273-81. doi. 10.1001/jamaneurol.2018.1073.
3. Arboix A, Bell Y, García-Eroles L, Massons J, et al. Clinical study of 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:231-4.
4. Urban PP, Hopf HC, Visbeck A, Fleischer S, Andreas J. Dysarthria-clumsy hand syndrome due to infarction of the cerebral peduncle. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60: 231-32. doi. 10.1136/jnnp.60.2.231-a.
5. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol* 2003; 2: 238-45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00352-1).



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3487>

## Trombosis venosa profunda secundaria al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

### Deep venous thrombosis following treatment with intravenous immunoglobulin.

José Roberto Rodríguez-Quintero,<sup>1</sup> Carlos A Andrade-Castellanos<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La trombosis secundaria al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es infrecuente.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 22 años de edad, con antecedente de agammaglobulinemia ligada a X, que necesitó tratamiento mensual con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y pocos días después manifestó trombosis venosa profunda.

**CONCLUSIONES:** Consideramos de interés el caso por la escasa frecuencia de trombosis venosa profunda secundaria a tratamiento con IgIV en la práctica clínica, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias primarias.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunoglobulina intravenosa; trombosis; trombosis venosa profunda.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Thrombosis resulting from intravenous immunoglobulin infusion is an uncommon complication.

**CLINICAL CASE:** A 22-year-old male patient with X-linked agammaglobulinemia who developed deep venous thrombosis soon after intravenous immunoglobulin (IVIG) administration.

**CONCLUSIONS:** We consider the case of interest due to the low frequency of deep vein thrombosis secondary to IVIG treatment in clinical practice, especially in patients with primary immunodeficiencies.

**KEYWORDS:** Intravenous immunoglobulins; Thrombosis; Deep vein thrombosis.

<sup>1</sup> Médico residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 8 de septiembre 2019

**Aceptado:** 21 de octubre 2019

#### Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos  
caandrade@hcg.gob.mx

**Este artículo debe citarse como:** Rodríguez-Quintero JR, Andrade-Castellanos CA. Trombosis venosa profunda secundaria al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 623-626.

## ANTECEDENTES

La trombosis venosa profunda es una enfermedad frecuente. Se asocia con múltiples causas que podrían agruparse de acuerdo con la tríada descrita por Rudolf Virchow: estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Los síntomas están determinados por la localización, la extensión y el grado de oclusión venosa. El dolor y el edema unilateral son las manifestaciones más frecuentes. Asimismo, puede haber hipersensibilidad local o generalizada con cambios de coloración en la piel, que aparece distendida y brillante.

La clínica de la trombosis venosa es imprecisa; puede confundirse, incluso, con una infección cutánea del tipo de la celulitis. Por tanto, es prudente realizar pruebas que indiquen la participación del sistema de coagulación. El dímero D es un producto de degradación de la fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es degradado por la plasmina. Su concentración puede determinarse por una prueba de sangre y tiene un alto valor predictivo negativo; es decir, su normalidad (< 500 ng/mL) permite excluir el diagnóstico de trombosis venosa profunda.

Es necesario realizar ecografía Doppler de la extremidad afectada en los pacientes con trombosis venosa profunda clínicamente probable. Éste es el estudio inicial de elección porque es rápido, no invasivo y tiene alta sensibilidad (96%) y especificidad (94%).<sup>1</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años de edad, con antecedente de agammaglobulinemia ligada a X, que necesitó tratamiento mensual con inmunoglobulina intravenosa (IgIV).

Inició su padecimiento con dolor de la extremidad inferior derecha, además de notar hinchazón

progresiva. Tomó antiinflamatorio no esteroide sin mejoría. Al siguiente día notó sensación de alza térmica en la extremidad, con incremento del dolor que le incapacitó la deambulaci3n, por lo que decidió acudir a valoraci3n m3dica.

Tenía una presi3n arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 por minuto, saturaci3n de oxígeno del 96% al aire ambiente.

Al examen f3sico se evidenci3 hipertermia e incremento de volumen de la extremidad inferior derecha. Manifest3 edema que dej3 f3vea desde la rodilla hasta la regi3n maleolar, con asimetría superior a 3 cm en relaci3n con el miembro contralateral. Signo de Homans positivo. El an3lisis sanguíneo inicial mostr3 dímero D de 711 ng/mL con el resto de los parámetros normales.

Con la sospecha diagn3stica de trombosis venosa profunda se realiz3 una ecografía Doppler de las extremidades inferiores que confirm3 un trombo en la vena poplítea derecha. Con estos hallazgos se inici3 heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante. **Figuras 1 y 2**



**Figura 1.** Estudio Doppler que muestra trombois poplítea derecha.



Como parte del trabajo diagnóstico de trombosis venosa profunda se realizó una búsqueda intencionada de factores de riesgo. El estudio de hipercoagulabilidad resultó normal, lo único relevante fue la administración, 15 días previos, de IgIV.

## DISCUSIÓN

La inmunoglobulina intravenosa está indicada en pacientes con agammaglobulinemia ligada a X.<sup>2</sup> Su administración, no obstante, se asocia con complicaciones trombóticas.<sup>3</sup> Más del 75% de los eventos trombóticos asociados con esta intervención son arteriales y ocurren tras las primeras 24 horas de la infusión.<sup>4</sup> Por el contrario, las complicaciones trombóticas de tipo venoso –que son menos frecuentes– ocurren tras días o semanas de la administración.<sup>4</sup> El principal mecanismo patogénico implicado en su aparición es el aumento en la viscosidad sanguínea, que puede incrementarse hasta 2.9 cp (los valores normales son de 1.5 a 1.9 cp).<sup>5</sup> La hiperviscosidad observada es dependiente de la dosis, transitoria (dura cerca de 30 días) y directamente asociada con la velocidad de la infusión.<sup>6</sup> En relación con el paciente, la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la enfermedad arterial coronaria y tener una enfermedad de base autoinmunitaria son los principales factores de riesgo.<sup>4,5</sup>

Desde 1986 se han descrito casos y series de casos de esta complicación,<sup>4,6,7,8</sup> reportándose una letalidad de hasta un 20%.<sup>6</sup>

Se acepta que los eventos trombóticos derivados de la administración de IgIV son infrecuentes;<sup>9</sup> no obstante, identificar a los pacientes en riesgo alto es esencial. Algunas estrategias para evitarlos son las siguientes: 1) hidratación pre y posinfusión, 2) utilizar una pauta de infusión lenta y 3) premedicación con antiplaquetarios o heparina de bajo peso molecular.<sup>10</sup>



**Figura 2.** USG que muestra claramente la trombosis poplítea.

Consideramos de interés el caso por la escasa frecuencia de trombosis venosa profunda secundaria a tratamiento con IgIV en la práctica clínica, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias primarias.<sup>9</sup> Paran y su grupo, a través de una búsqueda exhaustiva en la base de datos de Medline (de 1966 a 2004), identificaron 65 casos de trombosis secundaria al tratamiento con IgIV.<sup>6</sup> Del total de casos analizados, 12 se manifestaron con trombosis venosa y solo 2 pacientes de este total tenían como diagnóstico de base una inmunodeficiencia primaria.

## REFERENCIAS

1. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5: 6. doi. 10.1186/1471-2342-5-6.
2. Espinosa-Rosales FJ, Bergés-García A, Coronado-Zarco IA, Dávila-Gutiérrez G, et al. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediatr Mex* 2018; 39 (2): 134-171. <https://doi.org/10.18233/apm-39no2pp134-1711574>.
3. FDA Safety Communication. New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products.

- <https://primaryimmune.org/fda-safety-communication-new-boxed-warning-for-thrombosis-related-to-human-immune-globulin-products>. Accesado el 6 de Septiembre de 2019.
4. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, et al. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 155 (4): 714-721. doi. 10.1111/j.1365-2133.2006.07390.x.
  5. Flannery MT, Humphrey D. Deep venous thrombosis with pulmonary embolism related to IVIg treatment: A case report and literature review. *Case Rep Med* 2015; 2015: 971321. doi. 10.1155/2015/971321.
  6. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16 (5): 313-318. doi. 10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8.
  7. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2 (8500): 217-218. doi. 10.1016/s0140-6736(86)92511-0.
  8. Zaidan R, Al Moallem M, Wani BA, Shameena AR, et al. Thrombosis complicating high dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2003; 10 (4): 367-372. doi. 10.1046/j.1468-1331.2003.00542.x.
  9. Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, Ritter RL, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol* 2016; 91 (6): 594-605. doi. 10.1002/ajh.24358.
  10. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 27 (3): 171-178. doi. 10.1016/j.tmr.2013.05.004.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3496>

## Hipotiroidismo inducido por amiodarona en un paciente con miocardiopatía arritmogénica

### Amiodarone-induced hypothyroidism in a patient with arrhythmogenic cardiomyopathy.

Carlos Alberto Salcido-Carmona,<sup>1</sup> Juan Manuel López-Quijano,<sup>2</sup> Gildardo Vidal-Morales,<sup>2</sup> Alfonso Reyes-Mitre,<sup>2</sup> Miguel Ángel Reyes-Guzmán,<sup>2</sup> Miguel Ángel Galicia-Martínez<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La indicación inicial de la amiodarona fue como antianginoso. Posteriormente la FDA la autorizó como antiarrítmico en taquicardias ventriculares malignas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 61 años con antecedente de cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, diagnosticada en 2006 y tratada inicialmente con amiodarona 200 mg al día. En 2019 acudió al servicio de urgencias debido a parestesias en las extremidades superiores y el tórax. Durante el protocolo de estudio se detectó derrame pericárdico y ascitis, con sospecha de hipotiroidismo crónico, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca congestiva. Las pruebas de función tiroidea reportaron tirotrópina de 72  $\mu\text{U}/\text{mL}$  y tiroxina total de 2.08  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Se inició sustitución con 50  $\mu\text{g}$  al día de levotiroxina y manejo de la insuficiencia cardíaca descompensada, con mejoría clínica.

**CONCLUSIONES:** La administración crónica de amiodarona puede ocasionar trastornos orgánicos diversos, uno de los más comunes (15%) es el tiroideo, por lo que debemos mantener vigilancia estrecha del paciente. Los anticuerpos antitiroideos positivos pueden predecir el hipotiroidismo inducido por el fármaco y alertarnos en su seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** Amiodarona; hipotiroidismo; Wolff-Chaikoff.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The initial indication of amiodarone was as an antianginal. Subsequently, the FDA authorized it as an antiarrhythmic in malignant ventricular tachycardias.

**CLINICAL CASE:** A 61-year-old male patient with a history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, diagnosed in 2006 and initially treated with amiodarone 200 mg/day. In 2019 patient went to the emergency department due to paraesthesia in the upper extremities and thorax. During his study protocol, pericardial effusion and ascites were detected, with suspected chronic hypothyroidism, peripheral neuropathy and congestive heart failure. Thyroid function tests reported thyrotropin of 72  $\mu\text{U}/\text{mL}$  and total thyroxine of 2.08  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Substitution began with 50  $\mu\text{g}/\text{day}$  of levothyroxine and management of decompensated heart failure, with clinical improvement.

**CONCLUSIONS:** Chronic use of amiodarone can cause various organic disorders, one of the most common (15%) is the thyroid, so we must keep a close eye on the patient. Positive antithyroid antibodies can predict drug-induced hypothyroidism and alert us to follow-up.

**KEYWORDS:** Amiodarone; Hypothyroidism; Wolff-Chaikoff.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, UMAE núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP, México.

**Recibido:** 9 de septiembre 2019

**Aceptado:** 24 de noviembre 2019

#### Correspondencia

Carlos Alberto Salcido Carmona  
salcido.car@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Salcido-Carmona CA, López-Quijano JM, Vidal-Morales G, Reyes-Mitre A, Reyes-Guzmán MA, Galicia-Martínez MA. Hipotiroidismo inducido por amiodarona en un paciente con miocardiopatía arritmogénica. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 627-632.

## ANTECEDENTES

La amiodarona fue creada en 1967, inicialmente administrada como un fármaco antianginoso debido a su efecto vasodilatador coronario. Posteriormente se descubrió su potencial antiarrítmico y en 1985 la FDA autorizó su indicación como antiarrítmico.<sup>1</sup> En la actualidad se prescribe en arritmias auriculares y ventriculares de difícil control o con cardiopatía estructural.<sup>1,2</sup> Sin embargo, su administración crónica produce alteraciones del metabolismo del yodo en la glándula tiroides, así como en todos los tejidos donde se acumula.<sup>2</sup> A continuación se expone el caso de un paciente con hipotiroidismo posterior a la administración de amiodarona durante 13 años.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años con los siguientes antecedentes: artroplastia bilateral de cadera con reemplazo total en 1992; osteoporosis diagnosticada en 1993, no tratada; miocardiopatía arritmogénica diagnosticada en 2006 por histopatología y ecocardiografía, tratada desde el inicio con amiodarona a dosis de 200 mg al día; trombosis de arteria tibial posterior izquierda en 2006, tratada con trombectomía y aspirina a dosis de 300 mg al día; colecistitis litiásica aguda diagnosticada en 2007, tratada mediante resección quirúrgica; litiasis vesical diagnosticada en 2007, tratada con endolitotripsia; enfermedad renal crónica KDIGO 3a establecida en 2018; insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica NYHA-III, AHA/ACC-C diagnosticada en 2018 y en tratamiento con furosemida 80 mg al día; factores de riesgo cardiovascular: sexo, tabaquismo 4.5 paquetes/año y sedentarismo. Cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años: Framingham 4.7% y ASCVD 8.9%.

Su historia cardiovascular comenzó en 2006 con disnea de grandes esfuerzos al realizar levanta-

miento de objetos pesados. Acudió a hospital cercano, donde fue valorado por el servicio de Cardiología, que realizó ecocardiograma transtorácico. El médico cardiólogo sospechó displasia arritmogénica del ventrículo derecho y prescribió amiodarona 200 mg al día. Al regreso a su ciudad de origen tuvo nuevo cuadro de bajo gasto y palpitaciones, al llegar a urgencias se realizó cardioversión eléctrica con retorno a ritmo sinusal. Durante su estancia en piso de medicina interna se inició protocolo de estudio con ecocardiograma que reportó hipocinesia leve generalizada y leve dilatación de las cavidades derechas. También se estudió en laboratorio de hemodinámica, reportando presiones intracavitarias normales sin gradientes transvalvulares, coronariografía sin lesiones significativas y ventriculografía con hipocinesia leve generalizada. El reporte de la biopsia de tejido endomiocárdico fue: células miocárdicas hipertróficas, vacuolas intracitoplasmáticas y fibrosis intersticial difusa. Se egresó a domicilio con amiodarona a dosis de 200 mg al día.

A causa de su mal apego al tratamiento y seguimiento médico, entre 2007 y 2018 tuvo varios cuadros de bajo gasto debido a taquicardias ventriculares. El tratamiento fue mediante cardioversión eléctrica en el servicio de urgencias, con buena respuesta y retorno a ritmo sinusal.

En 2018 reanudó su seguimiento por el servicio de Cardiología, el motivo de la consulta fue disnea de pequeños esfuerzos y datos de insuficiencia cardíaca descompensada. Se realizó ecocardiograma transtorácico que reportó dilatación de todas las cavidades, hipocinesia generalizada severa con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 21%. Se prescribió furosemida a dosis de 40 mg al día.

Durante los primeros meses de 2019 el paciente comenzó con leve dolor en la región inguinal derecha y distensión abdominal, valorado por



el servicio de Cirugía general con diagnóstico de hernia inguinal directa. Se programó para hernioplastia con malla y durante el procedimiento se reportó el drenaje de 3200 mL de líquido de ascitis.

Durante su último internamiento, en el mes de agosto, refirió como motivo de consulta disestesias en el antebrazo izquierdo, que se extendieron al hombro ipsilateral y precordio. Los signos vitales iniciales en el servicio de urgencias fueron: presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 55 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y temperatura de 37°C. Fue valorado por el servicio de Cardiología, el ecocardiograma transtorácico evidenció dilatación severa de todas las cavidades cardíacas, hipocinesia severa generalizada y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 29%, derrame pleural leve con aproximadamente 200 mL sin repercusión hemodinámica.

En la exploración física, los datos más llamativos fueron: cabello escaso y delgado, voz grave de nuevo inicio, choque de la punta cardíaca en el quinto espacio intercostal izquierdo y línea media axilar anterior, ruidos cardíacos de tono disminuido sin soplos, abdomen globoso con ascitis grado 2, sin dolor a la palpación profunda y extremidades inferiores sin edema.

Debido a la sospecha de hipotiroidismo secundario a la administración crónica de amiodarona se solicitó cuantificación de tirotrópina, con resultado de 72  $\mu$ U/mL y tiroxina total de 2.08  $\mu$ g/dL. Se comenzó la sustitución hormonal con levotiroxina a dosis de 50  $\mu$ g al día y el tratamiento contra insuficiencia cardíaca descompensada con alivio de los síntomas.

## DISCUSIÓN

La amiodarona fue desarrollada como antianginoso en 1967, debido a su efecto como

vasodilatador periférico y coronario. En 1985 la FDA la autorizó en el tratamiento de arritmias ventriculares malignas.<sup>1</sup>

Es un derivado benzofurano con dos átomos de yodo en su molécula. El 37% de su peso corresponde a su contenido de yodo, la dosis habitual de 200 mg se traduce en una ingesta de 75 mg de yodo y el 10% se libera a la sangre. La biodisponibilidad en su formulación oral es de hasta el 50% y aumenta con la ingesta de alimentos, mientras que en su preparación intravenosa es del 100%. Debido a su naturaleza lipofílica, su volumen de distribución es amplio, lo que produce un efecto retardado y acumulativo. Tarda aproximadamente dos meses en alcanzar concentraciones séricas estables y es necesaria la dosis acumulada de 10 g para su efecto. La vida media es de 50 días y de su metabolito activo, la desetilamiodarona, de 47 días. El intervalo sérico con efectos clínicos significativos es de 1 a 2.5 mg/L. Se acumula principalmente en el tejido graso, el hígado y el riñón, en menor cantidad en el corazón, el cerebro, los pulmones, la piel y la córnea.<sup>1</sup>

Dentro de la clasificación de antiarrítmicos de Vaughan y Williams, la amiodarona ocupa la clase III. El mecanismo de acción principal y el motivo de su clasificación es la inhibición de los canales rectificadores de potasio en la fase 3 del potencial de acción miocárdico. Sin embargo, es uno de los pocos antiarrítmicos que comparte propiedades de las otras clases; inhibe los canales rápidos de sodio inactivos en la fase 1 (clase I); tiene cierto efecto antagonístico con los canales lentos de calcio (clase IV) al disminuir la densidad de receptores adrenérgicos cardíacos y antagonista competitivo, actúa como antiarrítmico clase II.<sup>1,2</sup> El efecto antiarrítmico de la amiodarona es la disminución de potencial de despolarización, prolongación de la fase 2 y el intervalo QT ocasionando leve inotropismo negativo, aumenta el periodo resistente absoluto y

disminuye la velocidad de conducción en nodos sino-auricular y aurículo-ventricular.<sup>2</sup>

Se cree que su efecto antiarrítmico deriva de la relativa resistencia a hormonas tiroideas por las células cardíacas, esto explica los efectos secundarios ocasionados por la alteración en la función tiroidea.<sup>2,3</sup>

En el caso que comunicamos, con diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica, la indicación de la amiodarona fue la prevención secundaria de arritmias ventriculares, debido a la cardiopatía estructural y de repetidos cuadros de taquicardia ventricular sostenida.

La elevada carga de yodo sérico, debido al consumo del antiarrítmico, ocasiona el efecto Wolff-Chaikoff que explica la disminución de la organificación de yodo en los folículos tiroideos, la producción de hormonas tiroideas y su liberación a la circulación.<sup>3</sup>

Durante los primeros tres meses (**Cuadro 1**) de administración, la amiodarona ocasiona alteraciones tiroideas relativamente predecibles: aumento sérico de la tirotropina debido a la disminución de la enzima tiroxina 5' desiodinasa tipo 2 (D2) en la hipófisis y disminución de triyodotironina (T3), aumento de T4 y triyodotironina reversa por la disminución de tiroxina 5' desiodinasa tipo 1 (D1) en tejidos periféricos.<sup>3,4</sup>

**Cuadro 1.** Perfil tiroideo durante la administración de amiodarona

Parámetros	Tres meses	Más de tres meses
T4	+20-40%	Normal alto
T3	-30%	Normal bajo
rT3	> 200%	Aumentado
TSH	+50% (< 20 mU/L)	Normal

T4: tiroxina; T3: triyodotironina; rT3: triyodotironina reversa; TSH: tirotropina.

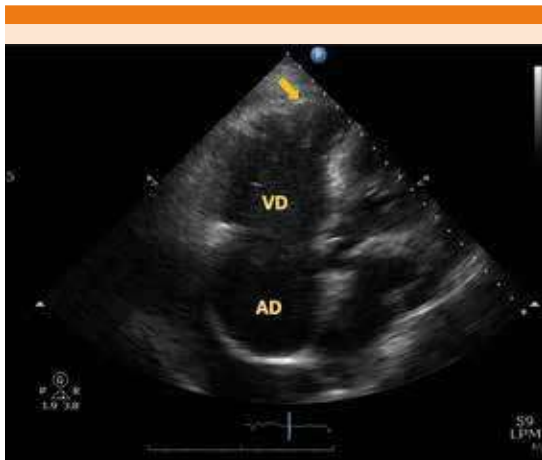
Hasta el 15% de los pacientes tienen trastornos tiroideos durante el tratamiento con amiodarona y el 35% hipotiroidismo. Los casos de hipotiroidismo inducido por amiodarona son más frecuentes en poblaciones con ingesta adecuada de yodo. Hay factores de riesgo que aumentan la probabilidad de cursar con hipotiroidismo: sexo femenino, riesgo relativo (RR) 7.9, anticuerpos anti-tiroperoxidasa RR 7.3, las dos anteriores RR 13.5.<sup>4</sup> Se cree que el hipotiroidismo sucede bajo un sustrato de daño tiroideo o enfermedad oculta, que se expresa debido a las alteraciones tiroideas. Los pacientes con anticuerpos antitiroideos tienen más frecuentemente la enfermedad tiroidea, ya sea por la inestabilidad inmunológica e inflamatoria durante la administración del antiarrítmico o por coincidencia temporal.<sup>5</sup> Normalmente los trastornos iniciales tiroideos, durante los primeros tres meses, regresan a un estado parecido al basal y en su mayor parte no manifiestan enfermedad.

En nuestro caso, el paciente cursó con disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo en el lapso de casi dos años, lo que creemos que se debió a la alteración hemodinámica ocasionada por la dilatación de las cavidades derechas y el estado hipotiroideo.<sup>6</sup>

La alteración tiroidea más específica es el trastorno de contracción y relajación ventricular, debido a la disminución en la función de la enzima sarcoplásmica Ca<sup>2+</sup>-ATPasa, lo que ocasiona disminución del afluente de calcio a la maquinaria contráctil, interviniendo en el acoplamiento mecánico de la fibra miocárdica en la fase 2 del potencial de acción. Esto ocasiona la disminución de la contracción muscular y retardo en la relajación isovolumétrica, observado en nuestro paciente mediante ecocardiografía.<sup>7</sup> **Figura 1**

La Asociación Europea de Enfermedades Tiroideas recomienda la sustitución con levotiroxina (T4), llevando la tirotropina a concentraciones en ran-





**Figura 1.** ECOTT apical de cinco cámaras que muestra las cavidades derechas; se observa dilatación de las cavidades y aneurismas ventriculares apicales (flecha).<sup>12</sup> AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho.

gos superiores altos y continuar la amiodarona en los casos que no pueda suspenderse debido a indicación cardiológica. El inicio de acción comienza a las dos semanas; sin embargo, el efecto en la tirotopina puede tardar hasta 6 semanas. Debe mantenerse estrecha vigilancia durante el inicio de la sustitución tiroidea, debido a que los pacientes con indicación de amiodarona presentan sustrato iónico y estructural para arritmias.<sup>8,9</sup>

En pacientes embarazadas con indicación de amiodarona se sugiere la vigilancia tiroidea manteniendo rangos de tirotopina recomendados para pacientes con hipotiroidismo en embarazo.<sup>9,10,11</sup>

## CONCLUSIONES

La amiodarona es un fármaco de suma importancia en nuestro país debido a la escasez de antiarrítmicos. Los diversos efectos antiarrítmicos lo hacen atractivo para tratar trastornos eléctricos auriculares y ventriculares, principalmente en pacientes con cardiopatía estructural y arritmias

resistentes. En la mayor parte de las indicaciones para la ablación con radiofrecuencia, los resultados son superiores al tratamiento farmacológico. En nuestro país la disponibilidad de los tratamientos invasivos antiarrítmicos, como la ablación por radiofrecuencia y el desfibrilador automático implantable, es escasa debido a cuestiones económicas, lo que hace que el tratamiento farmacológico sea más frecuentemente prescrito.

En pacientes con prescripción de amiodarona se sugiere la toma de controles basales de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos, debido a que son predictores de enfermedad tiroidea inducida. El seguimiento deberá ser por lo menos cada seis meses los primeros dos años, el periodo de mayor riesgo, y posteriormente cada año vigilando los efectos secundarios del fármaco y su efecto antiarrítmico.

## REFERENCIAS

1. Narayana S, Woods D, Boos C. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2 (3): 115-126. doi. 10.1177/2042018811398516.
2. Loh K. Current concepts in medicine: Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76 (893): 133-140. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.76.893.133>.
3. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intens Care Med* 2013; 30 (4): 179-185. doi. 10.1177/0885066613503278.
4. Harjai K, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Int Med* 1997; 126 (1): 63. doi. 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00009.
5. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116 (15): 1725-1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.
6. Trohman R, Sharma P, McAninch E, Bianco A. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29 (5): 285-295. doi. 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
7. van Erven L, Schali M. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 2010; 96 (19): 1593-1600. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2008.152652>.
8. Tisdale J. Editorial commentary: Amiodarone-induced thyroid diseases: Additional unintended consequences.

- Trends Cardiovasc Med 2019; 29 (5): 296-297. doi. 10.1016/j.tcm.2018.10.003.
9. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7 (2): 55-66. doi. 10.1159/000486957.
  10. Moore B, Cordina R, McGuire M, Celermajer D. Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Disease* 2018; 13 (6): 944-951. doi. 10.1111/chd.12657.
  11. Elnaggar M, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: A clinical update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126 (06): 333-341. doi. 10.1055/a-0577-7574.
  12. Corrado D, Link M, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 376 (1): 61-72. doi. 10.1056/NEJMra1509267.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3519>

## Úlceras maleolares resistentes asociadas con esclerosis sistémica *sine* esclerodermia

### Refractory malleolar ulcers associated with systemic sclerosis *sine* scleroderma.

Gonzalo Alemán Fernández-del Campo,<sup>1</sup> Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez,<sup>1</sup> Karina Pérez-Téllez,<sup>1</sup> Pablo Alagón Fernández-del Campo<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las úlceras maleolares asociadas con esclerosis sistémica tienen relación con la microangiopatía característica de esta enfermedad.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 57 años con úlceras maleolares resistentes a tratamiento convencional, cuyo estudio llevó a una causa subyacente, esclerosis sistémica *sine* esclerodermia.

**CONCLUSIONES:** En este caso el diagnóstico de esclerodermia se estableció debido al estudio de las úlceras maleolares resistentes que, aunque tienen incidencia baja en esclerosis sistémica en comparación con las de los miembros superiores, causan mayor morbilidad y tienen menor respuesta al tratamiento convencional, por lo que debe investigarse siempre una causa subyacente y establecer el tratamiento individualizado.

**PALABRAS CLAVE:** Úlceras; esclerosis sistémica *sine* esclerodermia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Malleolar ulcers associated with systemic sclerosis are related to the microangiopathic affection characteristic of this disease.

**CLINICAL CASE:** A 57-year-old female patient with malleolar ulcers refractory to conventional treatment, whose study led to the diagnosis of an underlying cause, systemic sclerosis *sine* scleroderma.

**CONCLUSIONS:** In this case, the diagnosis of scleroderma was established due to the study of resistant malleolar ulcers that, although they have a low incidence of systemic sclerosis compared to those of the upper limbs, cause greater morbidity and have lesser response to conventional treatment, for which reason it should be investigated always an underlying cause and establish individualized treatment.

**KEYWORDS:** Ulcers; Systemic sclerosis *sine* scleroderma.

<sup>1</sup> Hospital Santa Coleta, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Universidad Anáhuac México, Campus Norte, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 13 de septiembre 2019

**Aceptado:** 24 de noviembre 2019

#### Correspondencia

Gonzalo Alemán Fernández del Campo  
gafcreumatologia@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Alemán Fernández-del Campo G, Porras-Méndez CMV, Pérez-Téllez K, Alagón Fernández-del Campo P. Úlceras maleolares resistentes asociadas con esclerosis sistémica *sine* esclerodermia. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 633-635.

## ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente, caracterizada por engrosamiento cutáneo y afección de órganos internos como los pulmones, el corazón, los riñones y el tubo gastrointestinal,<sup>1</sup> relacionada con la existencia de anticuerpos antinucleares, anti-centrómero (AAC), anti-topoisomerasa I (Scl-70), anti-ARN polimerasa III (anti-ARNP III);<sup>2</sup> histopatológicamente incluye afección microvascular con oclusión y fibrosis.<sup>3</sup> La esclerosis sistémica *sine* esclerodermia (ESse) es una variedad de la esclerosis sistémica con daño de órganos internos, sin afectación cutánea. Los datos indican que el comportamiento clínico y pronóstico son equivalentes a los de la esclerosis sistémica cutánea limitada.<sup>4</sup> Las úlceras cutáneas en los miembros inferiores (UMI) en pacientes con esclerosis sistémica se han reportado hasta en el 4%; el tratamiento varía dependiendo de la serie, desde análogos de prostaciclina hasta dosis bajas de enoxaparina.<sup>5-8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 57 años, valorada en la consulta de reumatología por úlceras cutáneas en los miembros inferiores resistentes a tratamiento durante tres años, se sospechó enfermedad de la colágena subyacente, en su evaluación la paciente refirió padecer desde hacía 6 meses fenómeno de Raynaud espontáneo, disnea de medianos esfuerzos que progresó a pequeños esfuerzos, reflujo gastroesofágico, con tabaquismo intenso durante 15 años, suspendido 10 años antes. A la exploración con estertores subescapulares bilaterales, sin engrosamiento cutáneo, con úlceras maleolares bilaterales (**Figura 1**); la capilaroscopia mostró patrón temprano de esclerodermia. La sospecha fue de esclerosis sistémica *sine* esclerodermia, por lo que se solicitaron estudios de extensión. Se reportaron anticuerpos antinucleares positivos (por inmunofluorescencia



**Figura 1.** Úlceras maleolares bilaterales en paciente con esclerosis sistémica *sine* esclerodermia.

indirecta) 1:1280 patrón centromérico, anticuerpos anticentromero (por ELISA) positivos 101.2 U/mL, factor reumatoide negativo (11.81 U/mL), crioglobulinas negativas. La tomografía axial computada de tórax con patrón sugerente de neumonía intersticial no específica, con cambios concomitantes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ecocardiograma con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 60%, con probabilidad intermedia de hipertensión arterial pulmonar, pruebas de función pulmonar con patrón obstructivo grave. Se estableció el diagnóstico de esclerosis sistémica *sine* esclerodermia; se inició inmunomodulación con micofenolato



de mofetilo a dosis de 1.5 g al día para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, además de enoxaparina 40 mg al día a durante 3 meses para tratar las úlceras maleolares. En la consulta de control (dos meses después), la paciente refirió disminución de la disnea, así como alivio casi completo de la úlcera izquierda y alivio parcial en la derecha.

## DISCUSIÓN

Entre las úlceras cutáneas asociadas con esclerosis sistémica, las digitales son más frecuentes. Las úlceras de miembros inferiores son menos comunes (6-12%) que las de miembros superiores (50%), pero se asocian con mayor número de complicaciones, son más difíciles de tratar y recurren en la mayoría de los casos.<sup>8</sup>

Las úlceras de miembros inferiores en pacientes con esclerosis sistémica tienen causas macrovasculares y microvasculares. Las lesiones macrovasculares se asocian con insuficiencia venosa o enfermedad arterial periférica. Las lesiones microvasculares son causadas por la microangiopatía propia de la esclerosis sistémica. Se estima que en la mayoría de los casos de úlceras cutáneas asociadas con esclerosis sistémica se encuentran alteraciones en la microvasculatura y en algunos pacientes existe solapamiento entre las causas macrovasculares y microvasculares.<sup>9</sup>

El desbridamiento de tejido necrótico disminuye el riesgo de infección. También los análogos de prostaciclina, los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina han demostrado eficacia.<sup>8</sup> Se ha encontrado asociación entre las UMI en el paciente con esclerosis sistémica con un estado procoagulante, por lo que algunos autores recomiendan la administración de dosis bajas de enoxaparina (40 mg al día).<sup>5</sup>

## CONCLUSIONES

En este caso el diagnóstico de esclerodermia se estableció debido al estudio de las úlceras maleolares resistentes que, aunque tienen incidencia baja en esclerosis sistémica en comparación con las de los miembros superiores, causan mayor morbilidad y tienen respuesta al tratamiento convencional, por lo que debe investigarse siempre una causa subyacente y establecer el tratamiento individualizado.

## REFERENCIAS

1. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma) *Ann Intern Med* 1962; 57: 305-19. doi. 10.7326/0003-4819-57-2-305.
2. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthr Res Ther* 2003; 5 (2): 80-93. doi. 10.1186/ar628.
3. Katsumoto T, Whitfield M, Connolly MK. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 509-537. doi. 10.1146/annurev-pathol-011110-130312.
4. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, et al., The Canadian Scleroderma Research Group. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014; 41 (11): 2179-2185. doi. 10.3899/jrheum.140236.
5. Shanmugam VK, Price P, Attinger CE, Steen VD. Lower extremity ulcers in systemic sclerosis: Features and response to therapy. *Int J Rheumatol* 2010; 2010:747946. doi. 10.1155/2010/747946.
6. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (10): 1167-1168. doi. 10.1007/s10067-010-1498-z.
7. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, et al. Mycophenolate mofetil *versus* placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: An analysis of scleroderma lung studies I and II. *Arthr Rheumatol* 2017; 69 (7): 1451-1460.
8. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, et al. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2018; 17 (2): 155-164. doi. 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
9. Bohelay G, Blaise S, Levy P, Claeys A, et al. Lower-limb ulcers in systemic sclerosis: A multicentre retrospective case-control study. *Acta Dermatol Venereol* 2018; 98 (7): 677-682. doi. 10.2340/00015555-2939.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3521>

## Hipereosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T

### Hypereosinophilia and increased IgE: atypical manifestations of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma.

Verónica González-Sánchez,<sup>1</sup> Alexis Ku-Macedo,<sup>1</sup> Uriel Gaytán-Robles<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no encajan en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. Representa solo alrededor del 2 al 6% de los linfomas cutáneos primarios. Muestra un comportamiento agresivo y tiene pronóstico desfavorable; su diagnóstico suele retardarse incluso años debido a los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos no específicos, sobre todo en las biopsias iniciales, por lo que representa un desafío diagnóstico.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 36 años de edad con linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado, cuyo diagnóstico se vio enmascarado por la existencia de hipereosinofilia y elevación de IgE, confirmándose después de siete años.

**CONCLUSIONES:** Debido a la rareza de los casos, el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una enfermedad que a la fecha no es bien comprendida y consecuentemente faltan algoritmos para su diagnóstico y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma cutáneo primario de células T periférico.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified is a heterogeneous group that includes all T cell neoplasms that do not fit into any of the best-defined subtypes in the WHO-EORTC classification. It represents only about 2-6% of primary cutaneous lymphomas and exhibits an aggressive behavior and unfavorable prognosis, and its diagnosis is usually delayed several years due to the non-specific histopathological and immunohistochemical findings, especially in the initial biopsies, so it represents a diagnostic challenge.

**CLINICAL CASE:** A 36-year-old male patient with primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified whose diagnosis was masked by the presence of hypereosinophilia and IgE elevation, confirmed after 7 years.

**CONCLUSIONS:** Due to the rarity of cases, unspecified primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma is a disease that to date is not well understood and, consequently, algorithms for its diagnosis and treatment are lacking.

**KEYWORDS:** Primary cutaneous peripheral T cell lymphoma.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, México.

**Recibido:** 17 de septiembre 2019

**Aceptado:** 14 de febrero 2020

#### Correspondencia

Verónica González Sánchez  
draverogs@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

González-Sánchez V, Ku-Macedo A, Gaytán-Robles U. Hipereosinofilia y elevación de IgE: manifestaciones atípicas de linfoma cutáneo primario de células T. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 636-641.





## ANTECEDENTES

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un grupo heterogéneo que incluye todas las neoplasias de células T que no encajan en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.<sup>1</sup> Los linfomas cutáneos primarios se definen como linfomas que surgen en o afectan principalmente la piel, con escasa o limitada diseminación extracutánea al momento del diagnóstico. Se estima que del 75 al 80% corresponden a linfomas cutáneos de células T y del 20 al 25% a linfomas cutáneos de células B.<sup>2</sup> Los linfomas de células T periféricos constituyen aproximadamente del 10 al 20% de los linfomas no Hodgkin. Según la manifestación clínica, puede ser nodal, extranodal, leucémico o cutáneo.<sup>3</sup> La estratificación completa que integre información radiológica, clínica y de laboratorio (incluido un frotis periférico o médula ósea) es esencial para descartar un linfoma sistémico con afectación cutánea secundaria.<sup>2</sup>

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una forma rara de linfomas cutáneos de células T, correspondiendo a menos del 6% de todos los linfomas cutáneos de células T.<sup>4</sup> Por definición no encaja en ninguno de los subtipos mejor definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC por sus siglas en inglés), por tanto, las características clínico-patológicas de este subtipo no están bien establecidas.<sup>5</sup>

Su manifestación es más común en América del Norte y Europa y menos común en Asia. La enfermedad en estadio avanzado es la regla en la manifestación, hasta con el 60% de los pacientes que acuden a consulta en estadio IV.<sup>6</sup>

La manifestación clínica se caracteriza por placas, nódulos o tumores solitarios localizados o, con mayor frecuencia, generalizados. La existencia de úlceras cutáneas es con frecuencia un signo inicial.<sup>7</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años que acudió a consulta por padecer una dermatosis de 7 años de evolución, diseminada y simétrica, constituida por múltiples nódulos, de 4 a 12 mm de diámetro, de aspecto evolutivo irregular y límites precisos, del color de la piel a eritemato-violáceo, algunos con necrosis central en la superficie, alternando con máculas residuales (**Figura 1**), así como una neoformación en la cara interna del brazo derecho, de forma irregular, del color de la piel, con áreas de necrosis, que medía 2.2 x 2.8 x 1.1 cm y de bordes precisos (**Figura 2**); en el resto de la exploración se observó discreta hepatoesplenomegalia. Los estudios paraclínicos arrojaron: eosinófilos  $2.17 \times 10^3/\mu\text{L}$ , PCR 76 mg/dL, DHL 529 UI/L, inmunoglobulina E 2434.8 UI/mL. Sin evidencia de adenopatías o lesiones infiltrativas por estudio tomográfico de tórax y abdomen. El estudio coproparasitológico y el cultivo micológico fueron negativos. Las biopsias iniciales revelaron infiltrado inflamatorio y eosinofílico y leucocitoclasia. Posterior a tratamiento con deflazacort 30 mg al día, la nueva biopsia reportó células linfoides atípicas, con inmunohistoquímica CD3+, CD4+, granzima B+ y CD20-, CD 30-, CD8- y CD56- (**Figuras 3 y 4**). El aspirado de médula ósea fue negativo para malignidad; se estableció el diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T periférico, no especificado, con fenotipo citotóxico. En la valoración subsecuente se evidenció proceso infiltrativo testicular derecho, por lo que se realizó orquiectomía. El estudio histopatológico reportó un tumor mixto de células germinales: seminoma 80% y tumor de saco de Yolk 20%. Se inició quimioterapia de primera línea con



**Figura 1.** Lesiones múltiples, nodulares, de 4 a 12 mm de diámetro, de aspecto evolutivo irregular, del color de la piel a eritemato-violáceo, algunas con necrosis central en la superficie, alternando con máculas residuales.

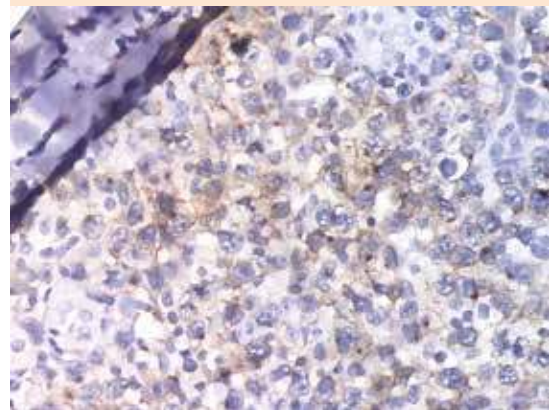
carboplatino; sin embargo, el paciente ha tenido evolución tórpida con tuberculosis pulmonar.

## DISCUSIÓN

El linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un tipo raro, agresivo y fatal, característicamente CD30-. Desde el punto de vista histológico, las lesiones cutáneas muestran infiltrados nodulares o difusos de células T pleomorfas y epidermotropismo ausente. El inmunofenotipo CD4+ es aberrante, con pérdida variable de antígenos Pan de células T (CD2, CD3

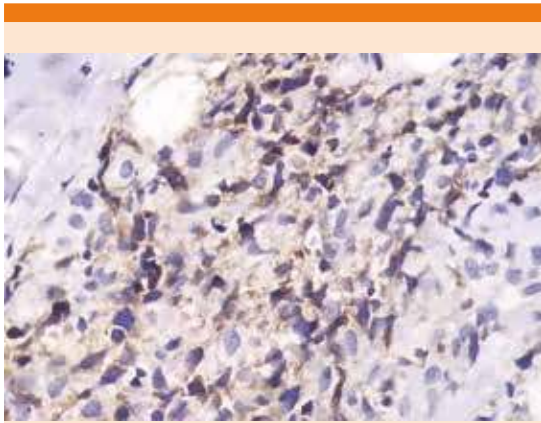


**Figura 2.** Neoformación en la cara interna del brazo derecho, de forma irregular, del color de la piel, con áreas de necrosis, de 2.2 x 2.8 x 1.1 cm.



**Figura 3.** Inmunohistoquímica CD3 positiva citoplasmática en escasas células linfoides atípicas.

CD5 y CD7).<sup>2</sup> Debido a que el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es un diagnóstico de exclusión, otros tipos de linfomas cutáneos de células T deben haberse excluido antes. En particular, la diferenciación de la micosis fungoide transformada puede ser difícil, porque las características histopatológicas del linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado pueden ser idénticas a las de la



**Figura 4.** Inmunohistoquímica CD4 positiva 2 (+) citoplasmática en escasas células linfoides atípicas.

micosis fungoide en etapa avanzada,<sup>8</sup> por tanto, la correlación clínica es muy importante en el diagnóstico y clasificación precisa del linfoma cutáneo, mucho más que en el diagnóstico de otros linfomas extranodales o nodales.<sup>2</sup>

Se estima que el 10% de las hipereosinofilias son secundarias a causas neoplásicas.<sup>9</sup> Particularmente el linfoma cutáneo primario de células T se ha asociado como factor de mal pronóstico. Tencrede-Bohin y colaboradores, en una cohorte retrospectiva donde incluyeron 104 pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, sin tomar como criterio de inclusión la subtipificación del linfoma y con un corte para eosinofilia mayor de  $700 \times 10^9/L$ , encontraron asociación con mayor riesgo de progresión de enfermedad (cociente de riesgo [hazard ratio, HR] de 7.33, IC95% 2.84-18.91,  $p \leq 0.001$ ), así como para muerte relacionada con la enfermedad (HR 10.57, IC95% 2.28-49.0,  $p \leq 0.001$ ).<sup>10</sup> La eosinofilia tisular puede contribuir a ocultar el diagnóstico por años y se ha sugerido que solo después del tratamiento de la eosinofilia con corticosteroides sistémicos o hidroxiurea, disminuye el infiltrado reactivo, permitiendo reconocer infiltrados linfoides atípicos.<sup>11</sup>

La elevación de IgE también se ha descrito, se ha relacionado con prurito; el desarrollo de una respuesta inmunitaria dominado por células Th2 induce la producción de IgE a través de la síntesis de citocinas, como IL-4.<sup>12</sup> En estudios realizados en sujetos con atopía, se ha descrito mayor riesgo de padecer linfomas malignos o leucemia. En consecuencia, la estimulación crónica del sistema inmunitario podría generar la aparición de mutaciones prooncogénicas en células hematopoyéticas. Asimismo, los valores altos de IgE igualmente se producen en otros linfomas (como los linfomas de células B, que también afectan la piel), y con frecuencia se diagnostica un linfoma cuando se investiga a los pacientes por hiper-IgE.<sup>13</sup>

En revisiones recientes publicadas en *Oncology* queda un vacío en las recomendaciones para el tratamiento de los linfomas cutáneos periféricos primarios de células T no especificados, ya que solo se hacen recomendaciones en cuanto al linfoma cutáneo periférico primario nodal, estableciendo quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), con o sin radioterapia de consolidación, como el régimen más prescrito. La adición de etopósido a CHOP (CHOEP) potencialmente beneficia a un subconjunto de pacientes más jóvenes, lo que se asocia con mejores intervalos libres de enfermedad.<sup>3</sup>

El último consenso de la Sociedad Alemana de Dermatología y de la Sociedad Alemana de Oncología no contempla el tratamiento de los linfomas cutáneos CD30 negativos.<sup>14</sup> Los pacientes suelen ser tratados con quimioterapia multiagente, con esquemas de tratamiento contra los linfomas de células T agresivos.<sup>8</sup>

Es bien conocido que los trastornos linfoproliferativos de la piel suelen ser difíciles de diagnosticar durante años. El pronóstico es generalmente adverso, con tasa de supervivencia

a 5 años no mayor al 30%.<sup>3</sup> En un estudio retrospectivo, Tolkachjov y colaboradores observaron que a los pacientes se les diagnosticaba a una mediana de seis meses desde el inicio de los síntomas, y se encontró que el riesgo de muerte relacionado con enfermedad se incrementaba 53% por cada año de retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas.<sup>15</sup>

La coexistencia de otro tumor primario, aunque es extremadamente rara, ya se ha descrito previamente. Las células T del linfoma cutáneo que expresan el antígeno 1 asociado con linfoma cutáneo de células T (cTAGE1) expresan también ectópicamente genes de cáncer testicular (como SYCP1, SYCP3, REC8, SPO11, GTSF1), lo que recuerda la importancia de que antes de tratar de manera agresiva a un linfoma cutáneo primario con sospecha de afectación ganglionar, éste sea documentado mediante biopsia.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Debido a la rareza de los casos, el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado es una enfermedad que a la fecha no es bien comprendida y consecuentemente faltan algoritmos para su diagnóstico y tratamiento.

La existencia o ausencia de múltiples sitios de afectación, antecedentes, afectación en sangre periférica, ritmo y patrón de progresión (agresiva o crónica) y asociación con otras enfermedades locales o sistémicas (dermatitis de contacto o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus) son consideraciones importantes no solo para el diagnóstico, sino también para distinguir la lesión de un pseudolinfoma u otros padecimientos.

En particular, el caso comunicado insiste en la dificultad en el diagnóstico diferencial del linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado, con manifestaciones atípicas, como la hipereosinofilia y la elevación de IgE,

siendo éstas implicadas en factores de pronóstico de linfomas cutáneos de células T. Fue difícil considerar el linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado entre los diagnósticos diferenciales debido al análisis inmunohistoquímico no específico en las biopsias iniciales. La expresión de proteínas citotóxicas, como el antígeno-1 intracelular de células T, granzima B y perforina, es poco frecuente, pero se asocia con apoptosis en la epidermis y dermis, manifestándose clínicamente con lesiones diseminadas y ulcerativas.

## REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-1714. doi. 10.1182/blood-2018-11-881268.
2. Dewar R, Andea A, Guitart J, Arber D, et al. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: Workup of cutaneous lymphoid lesions in the diagnosis of primary Cutaneous Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (3): 338-350. doi. 10.5858/arpa.2014-0018-CP.
3. Zing NPC, Fischer T, Zain J, Federico M, et al. Peripheral T-cell lymphomas: incorporating new developments in diagnostics, prognostication, and treatment into clinical practice-PART 1: PTCL-NOS, FTCL, AITL, ALCL. *Oncology (Williston Park)* 2018; 32 (7): e74-e82.
4. Su C, Nguyen KA, Bai HX, Cao Y, et al. Disease site as a determinant of survival outcome in patients with primary cutaneous peripheral T cell lymphoma, unspecified: an analysis of 4057 cases from the US National Cancer Database. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (9): 2105-2112. doi. 10.1080/10428194.2017.1410886.
5. Lee MH, Choi ME, Won CH, Chang SE, et al. Comparative clinicopathologic analysis of cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, according to primary tumor site. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (6): 1771-1774. doi. 10.1016/j.jaad.2018.09.051.
6. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Cancer Treat Res* 2019; 176: 83-98.
7. Obara K, Mii S, Amoh. A case of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified with cytotoxic phenotype showing multiple ulcers on the entire body. *J Cutan Pathol*. 2019; 46 (2): 148-151. doi. 10.1111/cup.13386.
8. Willemze R. CD30-Negative cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides. *Surg Pathol Clin* 2014; 7 (2): 229-52. doi. 10.1016/j.path.2014.02.006.



9. Guinat M, Rusca M, Stalder M, Praz G. Eosinophilia: from neoplastic disease to anguillulosis. *Rev Med Suisse* 2014; 10 (445): 1853-4, 1856-8.
10. Tancredi-Bohin E, Ionescu MA, De La Salmonière P, Dupuy A, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004; 140 (9): 1057-61. doi. 10.1001/archderm.140.9.1057.
11. Jaque A, Mereniuk A, Sade S, Lansang P, et al. Eosinophils in the skin- a red herring masking lymphoma: a case series. *SAGE Open Med Case Rep* 2018; 6: 2050313X18773127. doi. 10.1177/2050313X18773127.
12. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, et al. Association of nerve growth factor, chemokine (C-C motif) ligands and immunoglobulin E with pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 (2): 144-9. doi. 10.2340/00015555-1428.
13. Scala E, Abeni D, Palazzo P, Liso M, et al. Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sézary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157 (2): 159-67. <https://doi.org/10.1159/000327553>.
14. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. S2k Guidelines-Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (1): 112-122. doi. 10.1111/ddg.13401.
15. Tolkachjov SN, Weenig RH, Comfere NI. Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (5): 992-999. doi. 10.1016/j.jaad.2016.06.011.
16. Carton de Tournai D, Deschamps L, Laly P, Zeboulon C, et al. Granulomatous slack skin associated with metastatic testicular seminoma. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144 (6-7): 446-449. doi. 10.1016/j.annder.2017.03.010.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4918>

## Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2

### Bilateral pulmonary thromboembolism as the initial presentation of SARS-CoV-2 infection.

Noel Roig-Marín,<sup>1</sup> Pablo Roig-Rico,<sup>1,2</sup> Jorge Calbo-Maiques,<sup>3</sup> Eusebi Chiner-Vives<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La infección por SARS-CoV-2 puede asociarse con una situación de hipercoagulabilidad, que incrementa la prevalencia de procesos tromboembólicos, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 82 años, hipertensa, que ingresó a Urgencias por padecer artromialgias, astenia intensa y tos, mínima disnea de moderados esfuerzos y aumento del perímetro del miembro inferior derecho de tres días de evolución. A su llegada a Urgencias tuvo taquicardia y taquipnea en reposo. En la analítica de Urgencias destacó la elevación del dímero D de 21.131 ng/mL. La radiografía de tórax mostró opacidades pulmonares parcheadas, lo que es compatible con COVID-19. La angio-TC de las arterias pulmonares evidenció hallazgos de tromboembolismo pulmonar bilateral y neumonía por COVID-19. Una segunda PCR fue positiva para SARS-CoV-2. La paciente fue ingresada durante 8 días en planta mostrando mejoría tras tratamiento con anticoagulación, por lo que se decidió darla de alta con aislamiento domiciliario.

**CONCLUSIONES:** Recientemente se han descrito casos de tromboembolismo en pacientes con infección por coronavirus, pero el tromboembolismo pulmonar ocurrió cuando el paciente era ingresado en la unidad de cuidados intensivos o en estancias prolongadas, a diferencia de nuestra paciente que tuvo el tromboembolismo pulmonar bilateral de forma inicial, lo que es infrecuente. Se han descrito otros casos de embolismo pulmonar posparto y posingreso asociados con el COVID-19. Por ello, ante un paciente con COVID-19 debe prestarse especial atención a las complicaciones tromboembólicas.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2; tromboembolismo pulmonar bilateral; COVID-19.

#### Abstract

**BACKGROUND:** SARS-CoV-2 infection can be associated with a hypercoagulable condition, which increases the prevalence of thromboembolic processes and the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism.

**CLINICAL CASE:** An 82-year-old hypertensive woman admitted to the emergency department due to arthromyalgia, severe asthenia and cough, associated with minimal dyspnea on moderate efforts and an increase in the perimeter of the lower right limb of 3 days of evolution. Upon arrival at the emergency department, she presented tachycardia and tachypnea at rest. In the emergency department blood test showed a D-dimer elevation of 21,131 ng/mL. The chest X-ray showed patchy lung opacities, which was consistent with COVID-19. The CT angiography of the pulmonary arteries showed findings of bilateral pulmonary thromboembolism and COVID-19 pneumonia. A second PCR was positive for SARS-CoV-2. The patient was hospitalized for 8 days and showed improvement with the use of anticoagulant treatment, so it was decided to discharge her with home isolation.

**CONCLUSIONS:** Recently, cases of thromboembolism are being described in patients with coronavirus infection, but pulmonary thromboembolism occurred when patient

<sup>1</sup> Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante, España.

<sup>2</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

<sup>3</sup> Servicio de Radiología.

<sup>4</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España.

**Recibido:** 16 de noviembre 2020

**Aceptado:** 2 de mayo 2021

#### Correspondencia

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

**Este artículo debe citarse como:** Roig-Marín N, Roig-Rico P, Calbo-Maiques J, Chiner-Vives E. Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 642-647.





was admitted to the intensive care unit or in prolonged stays, unlike our patient who initially presented bilateral pulmonary thromboembolism, which is rare. Other cases of postpartum pulmonary embolism and after hospitalization associated with COVID-19 have been described. Therefore, in a patient with COVID-19, special attention must be paid to thromboembolic complications.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; Pulmonary thromboembolism; COVID-19.

## ANTECEDENTES

La manifestación de la infección por SARS-CoV-2 es variada, desde formas asintomáticas hasta cuadros graves de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>1</sup> Por lo general, predominan los síntomas de las vías respiratorias superiores, aunque puede haber artromialgias, diarrea, alteraciones en el gusto y olfato e incluso singulto.<sup>2</sup>

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 puede asociarse con una situación de hipercoagulabilidad, que incrementa la prevalencia de procesos tromboembólicos, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda<sup>3</sup> y tromboembolismo pulmonar.<sup>4</sup>

Con todo ello, comunicamos un caso de tromboembolismo pulmonar bilateral como forma de inicio de la infección por coronavirus.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 82 años hipertensa que ingresa a Urgencias por presentar artromialgias, astenia intensa, malestar general y tos de una semana de evolución. Asocia mínima disnea de moderados esfuerzos y aumento del perímetro de miembro inferior derecho de 3 días de evolución. No presenta fiebre ni otra sintomatología

asociada. Tampoco tenía ambiente epidemiológico asociado a SARS-CoV-2: no contacto con personas SARS-CoV-2 positivas, no ha estado en residencia, no proviene de lugares con alta incidencia como Madrid (foco original y principal del virus en España). Solo refiere que vive con su marido y que su lugar de origen es Argelia. La paciente no presenta demencia o deterioro cognitivo, con un índice de Barthel de 100. Como antecedentes personales destaca: déficit de vitamina D, anemia ferropénica, artrosis, osteoporosis e infecciones del tracto urinario recurrentes. No presentaba antecedentes cardiológicos o pulmonares, como tromboembolismo pulmonar crónico, por lo que no hay registro de ninguna ecocardiografía ni tampoco se hizo durante el ingreso.

A su llegada a Urgencias se encontró taquicárdica con frecuencia cardíaca de 101 latidos/minutos, presión arterial de 120/92 mmHg, temperatura de 36.4°C, taquipneica en reposo respirando aire ambiente, con saturación de oxígeno del 95%. Se encontraba consciente y orientada sin signos de focalidad neurológica. La auscultación cardíaca era arrítmica y la auscultación pulmonar presentaba murmullo vesicular conservado y crepitantes en la base derecha. En los miembros inferiores se objetivaron edemas con fóvea hasta la rodilla. En el miembro inferior derecho se observó aumento de la temperatura

local, con incremento del diámetro superior respecto al contralateral y con un signo de Homans positivo.

En la analítica de Urgencias los valores estaban dentro del rango de la normalidad, excepto por leucocitosis de  $15 \times 10^9/L$ , neutrofilia de  $12.08 \times 10^9/L$ , elevación del dímero D de 21,131 ng/mL, insuficiencia renal aguda transitoria con filtrado glomerular con estimación MDRD-4 de 44.58 mL/min, LDH 262 U/L y proteína C reactiva de 5.09 mg/dL. La radiografía de tórax mostró opacidades pulmonares parcheadas en el campo pulmonar inferior derecho y los campos pulmonares medio e inferior izquierdos, compatibles con COVID-19. **Figura 1**

La angio-TC de arterias pulmonares (**Figura 2**) concluyó tromboembolismo pulmonar bilateral con afectación de múltiples arterias de ambos pulmones; acompañado de un reflujo de contraste a las venas suprahepáticas que podía corresponder a sobrecarga de las cavidades derechas. Asimismo, aparecieron múltiples opacidades parcheadas bilaterales, algunas de



**Figura 1.** Telerradiografía de tórax con opacidad en la base derecha y lóbulo medio e inferior izquierdo.

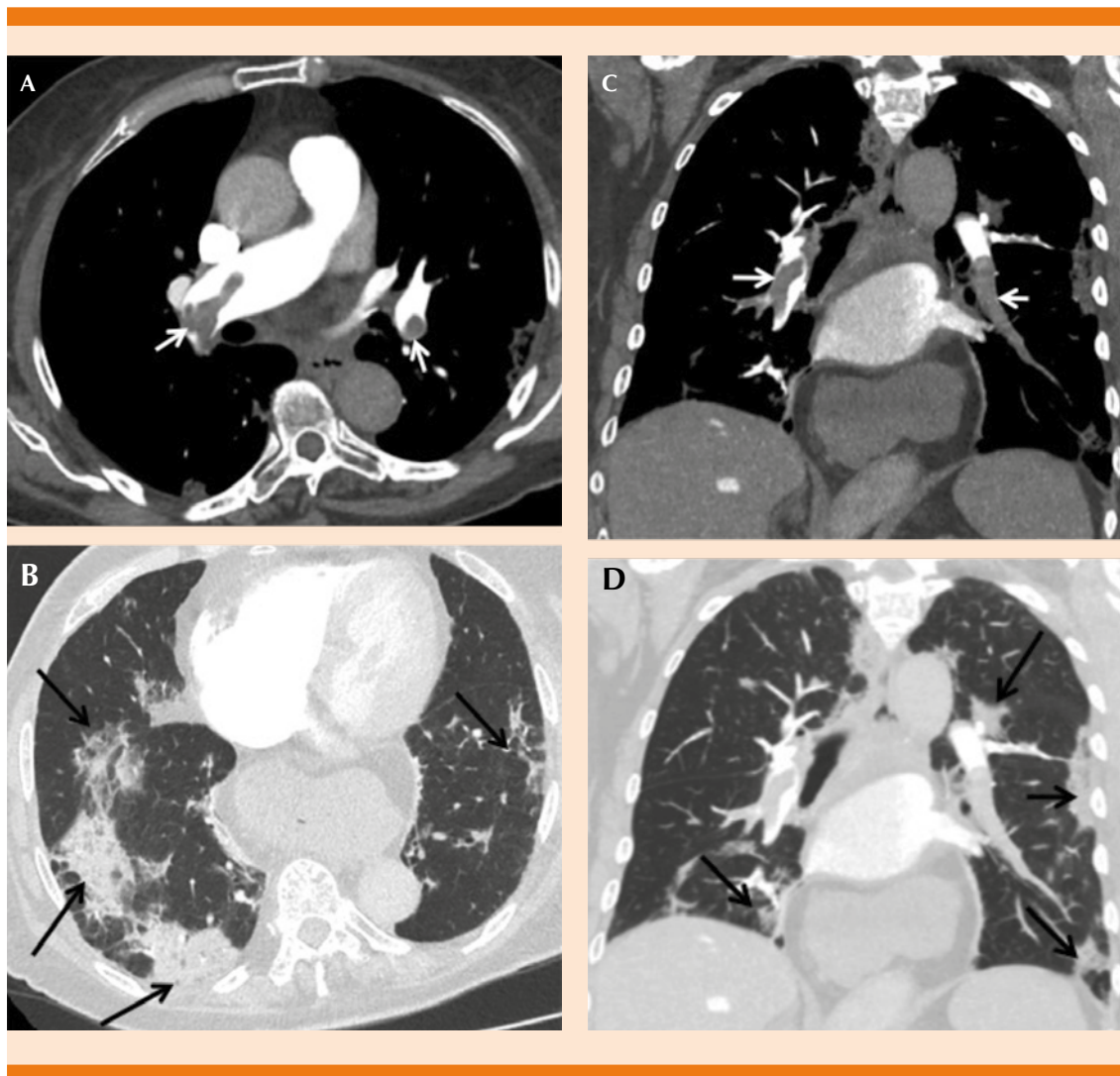
ellas confluentes, con afectación de todos los lóbulos pulmonares y se apreciaban áreas de consolidación de predominio periférico, engrosamiento intersticial y, en menor medida, vidrio deslustrado, lo que fue sugerente de COVID-19 con afectación moderada-severa.

Por tanto, se trataba de una paciente que ingresó por tromboembolismo pulmonar bilateral con infiltrados alveolares pulmonares sugerentes de COVID-19. Una primera muestra nasofaríngea para coronavirus fue negativa. Una segunda muestra resultó positiva para COVID-19. Durante el ingreso se administró tratamiento con clexane (enoxaparina sódica) 80 mg/12 horas. En el electrocardiograma de urgencias se observó fibrilación auricular de *novo* con respuesta ventricular rápida. Por ello, se inició tratamiento con bisoprolol. La paciente fue ingresada durante 8 días en la planta mostrando mejoría, por lo que se decidió darla de alta con aislamiento a su domicilio. Ante la mejoría clínica se decidió no realizar una tomografía computada de control.

## DISCUSIÓN

El COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica, tanto arterial como venosa, debido a la inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular difusa (CID).<sup>5</sup> Recientemente se han descrito casos de tromboembolismo en pacientes con infección por coronavirus. No obstante, en estas series, como la de Klok y su grupo,<sup>5</sup> el tromboembolismo pulmonar ocurre en el paciente cuando es ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en estancias hospitalarias prolongadas, a diferencia de nuestra paciente que padeció el tromboembolismo pulmonar bilateral de forma inicial, lo cual es infrecuente.

Klok y colaboradores<sup>5</sup> también concluyeron que una incidencia del 31% de complicaciones trombóticas en pacientes COVID-19 positivos



**Figura 2.** Paciente COVID-19 positiva con neumonía bilateral y tromboembolismo pulmonar bilateral. Angio-TC torácica tras la administración de contraste intravenoso en plano axial y ventana de mediastino (A), ventana pulmonar (B) y reconstrucciones en plano coronal con ventanas de mediastino (C) y pulmonar (D). Existen grandes defectos de repleción en las arterias pulmonares principales y lobares (flechas blancas), así como múltiples opacidades en vidrio deslustrado y áreas consolidativas pulmonares bilaterales, de predominio periférico (flechas negras).

ingresados en la UCI es muy elevada. Además, dentro de ese 31% de complicaciones, la embolia pulmonar resultó la complicación trombótica más frecuente, con un 81%.<sup>5</sup> Por ello, se recomienda fuertemente el aumento de las

dosis tromboprolifáticas en todos los pacientes ingresados en UCI.<sup>5</sup>

Otros autores, como Helms y su grupo,<sup>6</sup> detectaron el tromboembolismo pulmonar con

mediana de 5.5 días después de su ingreso a la UCI y llevando tromboprofilaxis, lo que sugiere el posible papel de la implementación de dosis más altas.<sup>5,6</sup>

Según Sakr y colaboradores,<sup>7</sup> la mediana de días de diagnóstico de embolismo pulmonar (EP) fue de 11 días desde el inicio de los síntomas por SARS-CoV-2. La mayor parte de los embolismos pulmonares eran bilaterales,<sup>7</sup> como en nuestro caso. La incidencia de embolismo pulmonar en el contexto de la enfermedad de COVID-19 podría explicarse por mecanismos directos e indirectos patológicos del virus que se traducen en disfunción endotelial, liberación de citocinas, activación del complemento e interacción entre distintos tipos de células de la sangre.<sup>7</sup>

Asimismo, Poissy y su grupo<sup>4</sup> mostraron que el 20.6% de los pacientes que fueron ingresados en una UCI francesa tenían embolismo pulmonar dentro de una mediana de 6 días tras el ingreso a la UCI a pesar de la terapia de anticoagulación. También se observó que el embolismo pulmonar agudo tenía incidencia significativamente superior, el doble, en pacientes con COVID-19 que en pacientes con infecciones por influenza y otras afecciones con puntuación de severidad similar al ingreso en la UCI. En la muestra de Poissy y su grupo<sup>4</sup> se volvió a estudiar a una muestra poblacional con estancias prolongadas que ingresó en la UCI y que durante el ingreso en ésta padeció embolismo pulmonar.

Asimismo, Khodamoradi y colaboradores<sup>8</sup> también describieron el caso de una mujer, en este caso de 36 años en Irán, que buscó atención por dolor en el hombro izquierdo y tos de 5 días después de una cesárea programada. Se le diagnosticó embolia pulmonar aguda y enfermedad por COVID-19.

Vechi y colaboradores<sup>9</sup> describieron una serie de cinco casos que tuvieron un embolismo pul-

monar agudo entre la tercera y cuarta semanas del inicio de los síntomas, a pesar de haber mostrado mejoría clínica con ausencia de síntomas e, incluso, aunque se hubiera recibido el alta.

Así que los médicos deben ser conscientes del potencial tromboembólico del coronavirus en las distintas condiciones concurrentes, como la de las mujeres posparto o simplemente la situación posterior al ingreso o durante éste en el contexto de una paciente SARS-CoV-2 positiva.

Por último, se ha de destacar que, ante el deterioro de la saturación y elevación del dímero D, debe considerarse la posibilidad de tromboembolismo pulmonar; realizando una angio-TC o, si la función renal está deteriorada, una gammagrafía de ventilación y perfusión. Por consiguiente, es necesario determinar una escala de riesgo específica para este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses* 2020; 12 (5). doi. 10.3390/v12050526.
2. Boland-Rodríguez E, Estrada-Jaime MA, Soto-Salazar LG. Singulto como síntoma inicial de infección por SARS-CoV-2. *Med Int Méx* 2020; 36 (5): 745-748. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4380>.
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033-2040. doi. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>.
4. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Circulation* 2020; 142 (2): 184-186. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
5. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 191: 145-147. doi. 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1089-1098. doi. 10.1007/s00134-020-06062-x.
7. Sakr Y, Giovini M, Leone M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19)



- pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 124. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00741-0>.
8. Khodamoradi Z, Boogar S, Shirazi F, Kouhi P. COVID-19 and acute pulmonary embolism in postpartum patient. *Emerging Infect Dis* 2020; 26 (8): 1937-1939. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201383>.
  9. Vechi H, Maia L, Alves M. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case series. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2020; 62: e63. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062063>.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.5734>

## Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)

### Polyuria-polydipsia syndrome: From clinic to diagnosis (water deprivation test assay).

Xiomy Vanessa Vilcapuma-Salvatierra, Anlly Carolina Suárez-Ruiz, Luis Antonio Llanco-Albornoz

Sr. Editor:

Con mucho interés hemos analizado el artículo “Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)” publicado por Ramírez y col., en el número 1 del volumen 37 de la revista *Medicina Interna México*, en el cual nos parece que las pruebas usadas no fueron las más apropiadas.

En este estudio se obtuvo como resultado, después de realizar la prueba de privación de agua en 7 pacientes, así como la utilización de desmopresina y resonancia magnética en los pacientes con sospecha de diabetes insípida, que 5 tenían diabetes insípida central y 2 polidipsia primaria.<sup>1</sup>

La prueba de privación de agua solo tiene un 70% de exactitud diagnóstica, por lo cual fue complementada con otras, pero aun con el uso de ellas habría un margen de error, ya que no se utilizó el patrón de referencia, que es la prueba de privación de agua con evaluación de la actividad de arginina vasopresina (AVP).<sup>2</sup>

También pudo optarse por la prueba de copeptina estimulada por infusión de solución salina hipertónica, ya que ésta demuestra alta precisión diagnóstica para la diferenciación entre la diabetes insípida central y polidipsia primaria; así como el uso de una prueba basal de copeptina

Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Filial Chíncha, Perú.

**Recibido:** 18 de mayo 2021

**Aceptado:** 20 de mayo 2021

**Correspondencia**

Anlly Carolina Suárez Ruiz  
anlly.suarez@upsjb.edu.pe

**Este artículo debe citarse como:**  
Vilcapuma-Salvatierra XV, Suárez-Ruiz AC, Llanco-Albornoz LA. Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua). *Med Int Méx.* 2021; 37 (4): 648-649.





para el diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica para mayor exactitud diagnóstica.<sup>3</sup>

Un estudio realizado por Refardt y su grupo, en el que participaron 144 personas, con el fin de comparar la prueba de privación indirecta de agua y la detección directa de copeptina plasmática, tuvo como resultado que la primera obtuvo el diagnóstico correcto en 108 pacientes (76.6%) mientras que la prueba de infusión de solución salina hipertónica lo obtuvo en 136 pacientes (96.5%), mostrando así marcada superioridad. Por tanto, en la actualidad existen pruebas que muestran mejor precisión diagnóstica en comparación con la prueba de privación de agua.<sup>4</sup>

## REFERENCIAS

1. Ramírez-Rayón EM, López-Velázquez DF, Adame-Aguilera MA, García-Jiménez FJ, et al. Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua). *Med Intern Mex* 2021; 37 (1): 16-24. doi. 10.24245/mim.v37i1.3556.
2. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (6): 2268-74. doi. 10.1210/jc.2014-4507.
3. Christ-Crain M. New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol* 2019; 181 (1): R11-21. doi. 10.1530/EJE-19-0163.
4. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med* 2018; 379 (5): 428-39. doi. 10.1056/NEJMoa1803760.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Manuel Ramiro H

**Alberto Lifshitz**

***El Ocaso de la Clínica***

Palabras y Plumas Editores. México 2021

Nuestro amigo Alberto Lifshitz no ha perdido el tiempo durante el confinamiento al que nos ha obligado la pandemia por COVID-19. Acaba de publicar un nuevo libro sobre uno de los temas de su mayor interés: la clínica, hace solo unos meses había publicado *El Paciente* sobre otro de sus temas preferidos, que al final resultan el mismo, la atención de los enfermos. En éste, *El Ocaso de la Clínica*, trata el conflicto que existe o cuando menos que se ha planteado en el ejercicio de la clínica ante el avance de la tecnología. Hace un ejercicio de futurología en el que plantea las características que tendrá o pudiera tener la medicina en el futuro, aunque también lo hace sobre las que pudiera tener el paciente, sus necesidades, sus angustias.

Nos comenta que independientemente de las características que guarden la medicina y los pacientes en el futuro, el conflicto parece crearse cuando se intenta suplir a la clínica, en vez de utilizarlos como complementos. A mí me parece, como los capítulos centrales del libro, Conceptualización de la clínica y Las dos vertientes de la clínica, donde describe no solo el ejercicio del clínico como labor rutinaria, sino como una labor intelectual que lo lleva a establecer las hipótesis diagnósticas, las necesi-

dades de utilizar auxiliares de diagnóstico para establecer el diagnóstico, el pronóstico y llegar al momento de la decisión terapéutica, difícil momento de ejercicio intelectual, por más que la mayoría de las veces pase como rutinario. Es probable que esto en el futuro no cambie, aunque tenga variantes dadas las situaciones que cambiarán y que el autor examina detenidamente. Alberto nos hace notar que la clínica y la relación médico-paciente se ha estado adaptando a los cambios que se han venido sucediendo, se pregunta si la clínica y la relación con el paciente, teniendo que sufrir variaciones, podrá adaptarse a las variaciones que el futuro plantea, la telemedicina, la cirugía a distancia, los diversos pagadores de los servicios, los cambios en las necesidades de los enfermos y los planteamientos que harán los propios pacientes; yo espero que sea así y que el médico pueda y deba seguir acompañando a los enfermos y su auxilio siga siendo requerido. Y que estemos ante el ocaso de una forma de ejercicio clínico y el preludio de una nueva clínica.

Desde luego, estamos ante un libro importante que nos obliga a replantearnos en nuestro papel profesional y la manera en que tendremos que adaptarnos ante los cambios que el futuro indefectiblemente nos plantea. Un reto fundamental es que se plantea en la educación médica, porque los futuros médicos deben nacer en su presente que es nuestro futuro.



## Manuel Ramiro H

**Javier E Peñuelas**

***La niña del hematoma***

Palabras y Plumas Editores. México. 2021

Se trata de una novela escrita por un médico, muy bien escrita, el uso del lenguaje es casi exquisito, la necesidad de utilizar el lenguaje médico le resta a este adjetivo, pero le da precisión, los tiempos en que se plantea la obra también son muy interesantes, utiliza con mucho éxito acotaciones de autores distinguidos, especialmente filósofos. Al parecer, se trata de la primera obra de este tipo del autor, y me parece que ha sido escrita a lo largo de muchos años, por algunos indicios se sitúa en 1984 o 1985; el personaje principal en un pasaje menciona que compra un libro recién escrito a la muerte de Cortázar. No sabemos, precisamente, en dónde se desarrolla, el autor parece que vive ahora en Culiacán, pero no parece esa ciudad donde se desarrolla la novela, puede ser Guadalajara o la Ciudad de México. La obra se desarrolla en dos vertientes, una muy posiblemente autobiográfica y que trata de los conflictos que tiene un médico cuando recién termina su especialidad e inicia su trabajo, y la otra, que no sabemos si es autobiográfica o no, y que trata de los conflictos amorosos y emocionales de un médico joven. El personaje central ya había tenido algunos conflictos durante la residencia por mostrarse inconforme ante el sistema sanitario y su funcionamiento, pero al otorgársele una plaza como médico de urgencias, él es internista, y recibir una primera paciente traumatizada que fallece (la niña del hematoma) se desata una tormenta interna, tratando de convertir, de mejorar el sistema de atención del paciente politraumatizado;

después un paciente a su cargo muere luego de su ingreso porque no se había detectado un neumotórax. Se desencadena en el Dr. Castell una tormenta, una carrera que tiene como causa la búsqueda de mejor atención para los enfermos, mostrando que en otros países ya se estaba haciendo, pero todo lo hace de manera agresiva, quizá indisciplinada porque al final de la novela no consigue que en su hospital se instalen métodos adecuados de atención; por sus actitudes es despedido (muy probablemente de manera injustificada). La manera en que Peñuelas nos describe las situaciones es cruenta, brutalmente realista, en una parte de la novela pensé que no era una obra para pacientes no médicos y en otra que no era para los médicos porque recruce situaciones por las que hemos pasado; al final pienso que es para los dos, los no médicos se pueden percatar de la tremenda realidad que tiene atender pacientes en urgencias y las presiones y angustias que acarrea a los médicos y los médicos pueden comprobar que lo que han pasado no es una situación particular, sino que muchos médicos la hemos padecido. La situación personal del personaje lo muestra frágil, víctima de la presión que lo conduce a situaciones extremas que incluso le dificultan sus relaciones personales y amorosas, esta parte no sé que tan autobiográfica sea, la primera sí, incluso el autor tiene publicaciones al respecto en los decenios de 1980 y 1990. Un gran libro, muy bien escrito, cruel, descarnado, pero a veces la atención de los pacientes y la vida del médico así es. En la cuarta de forros y en las portadillas se nos dice que Peñuelas publicará pronto dos nuevas obras, con temática similar; sin duda habrá que leerlas.



# Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: [www.revisionporpares.com](http://www.revisionporpares.com), registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página [www.medicinainterna.org.mx](http://www.medicinainterna.org.mx)

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:
  - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.
  - 2.2. **Resumen.** Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.
  - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm)
  - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

**Antecedentes.** Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

**Material y método.** En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben

mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección ( $\chi^2$ , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

**Resultados.** Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

**Discusión.** Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

**Conclusiones.** Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas. Ambos deben incluirse en forma secuencial enseguida de la lista de referencias y nunca en imagen.

- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.



8. Sólo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que sólo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”.
- 8.1. Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

### Ejemplos

#### *Publicación periódica*

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

#### *Libro*

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

#### *Portal de internet*

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycaemic control and maternal prognosis. *Massachusetts: Uptodate Waltham*. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.uptodate.com/>> (Consulta: mayo 2016).

### Nueva forma de citación

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

### REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>.
9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

### 10. Artículos de revisión

Los artículos de revisión deben reunir los siguientes requisitos:

- 10.1. El autor principal debe tener publicado, al menos, un artículo relacionado con el motivo de la revisión.
- 10.2. El resumen debe señalar claramente el estado del conocimiento actual y justificar por qué fue necesario revisarlo y cuáles son los aportes más sobresalientes al conocimiento.
- 10.3. Debe señalar claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra

estrategia (pregunta PICO, etc.), bases de datos consultadas y periodo en el que se realizó la búsqueda.

- 10.4. Debe especificar el número de artículos localizados, seleccionados y rechazados, además de mencionar los criterios empleados para la selección o rechazo de los mismos. Los criterios empleados para la selección de los artículos a revisarse deben ser congruentes con los objetivos de la revisión, es decir, la pregunta que trata de responder el artículo. Otro de los aspectos que determina la selección de los artículos es su calidad metodológica y si cumplen con los criterios de calidad científica buscada.
- 10.5. Las referencias bibliográficas serán tantas como sean necesarias para sustentar todas las afirmaciones que se manifiesten.

### 11. Reporte de casos clínicos

Éstos deberán reunir los siguientes requisitos:

- 11.1. Resumen estructurado: antecedentes, objetivo de reportar el caso, descripción del caso y conclusiones.
- 11.2. En el cuerpo del texto los antecedentes deben ser breves, con exposición igualmente concisa del estado actual del conocimiento de la patología motivo de comunicación. Si es un caso excepcional cuál es la epidemiología internacional y nacional reportada.
- 11.3. Debe señalarse claramente cómo se sospechó, cómo se estableció el diagnóstico, tipos de estudio indicados, tratamiento y resultados de éste.
- 11.4. Si el caso tiene revisión bibliográfica, debe señalarse claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra estrategia, bases de datos consultadas, periodo en el que se realizó; número de artículos encitrados, seleccionados y motivo de la selección.

### 12. Cartas al editor

Éstas deberán reunir los siguientes requisitos:

- 12.1. Las Cartas al editor comprenden los siguientes propósitos:
  - Emitir un juicio crítico acerca de un hecho médico de dominio público.
  - Opinar acerca de algunos aspectos de la política editorial de la revista médica en cuestión.
  - Ampliar, interpretar o explicar algunos aspectos de un trabajo de investigación publicado recientemente en la revista.
  - Discutir los resultados de un estudio o señalar defectos metodológicos o de interpretación de los resultados de un trabajo, también recientemente publicado.
  - Comunicar en forma breve los resultados de un estudio semejante a otro publicado en la revista.
  - Exponer un hallazgo clínico o experimental no descrito previamente en la literatura.
- 12.2. En el orden metodológico, el texto de una carta enviada al editor debe tener una extensión no mayor a 800 palabras o una cuartilla y media.
- 12.3. Pueden incluir, aunque no es habitual, cuadros, figuras o ambos.
- 12.4. Es importante anexar referencias bibliográficas que sustenten los comentarios emitidos.
- 12.5. Las Cartas al editor se revisarán por el Comité Editorial con el mismo rigor que se exige para el resto de los artículos enviados por los autores.



# Instrucciones para los autores

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

---

---

---

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

---

---

---

---

---

---

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_