



EDITORIAL

- 973 **Clinicofilia**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 977 **Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave**
José Carlos Herrera-García, Daniel Armando Villarreal-Portillo, Linda Sofía Vera-Guerrero, Erika Palacios-Rosas, Lucila Isabel Castro-Pastrana
- 990 **Diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia latinoamericano**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Clara Inés Saldarriaga-Giraldo, Valeria Torres-Yepes, Paola Marcela Tobón-Upegui
- 1001 **Síndrome de desgaste en médicos residentes en una unidad médica de segundo nivel de atención en la Ciudad de México**
Eduardo Vilchis-Chaparro, Leslie Moranchel-García
- 1012 **Caracterización de pacientes con anemia de células falciformes en Medellín, Colombia**
Lina María Martínez-Sánchez, Juan Diego Villegas-Alzate, Laura Herrera-Almanza, María Antonia Correa-Saavedra, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara-Yanez

REVISIONES NARRATIVAS

- 1019 **Medicina herbolaria como causa de hepatotoxicidad. Mitos y realidades**
María José Ortega-Chavarría, Raúl Mellado-Orellana, Cesar Augusto Vega-López, Mónica Valdivia-Balbuena, Víctor Huggo Córdova-Pluma
- 1025 **Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19**
Luis Guillermo Moreno-Madrugal, Arturo Eduardo Hernández-Lima
- 1041 **Reanimación hidrometabólica del paciente quemado. La pócima mágica**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, Eunice Sofía Vargas-Torres, Oscar Miguel Marín-Landa, Paul Robledo-Madrid, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin, Pedro Alejandro Lomell-Mejía, Josué Cadeza-Aguilar, Raúl Carrillo-Esper, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga
- 1050 **Acidosis metabólica: de principio a fin**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gerardo Rivera-Solís, Luis Del Carpio-Orantes, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Enrique Monares-Zepeda

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 1063 **Las enfermedades mortales de los virreyes de la Nueva España**
Guillermo Murillo-Godínez
- 1074 **Tratamiento médico de los sentimientos melancólicos durante el virreinato de la Nueva Granada entre los siglos XVIII y XIX**
Eduardo Tuta-Quintero, Julio C Martínez-Lozano, Valeria Gómez-Gómez, María C Martínez-Ayala, Ignacio Briceño-Balcázar, Alberto Gómez-Gutiérrez

CASOS CLÍNICOS

- 1080 **Cáncer de mama en un hombre joven**
José Luis López-López, Nelly Atri-Salame, Ximena Borges-Ocejo, Daniel Salame-Waxman
- 1090 **Lupus eritematoso sistémico y su asociación con el síndrome hemofagocítico como manifestación inicial**
Jorge Medina-Castillo, Ariana Maía Becerra-Márquez, Isabel Anahí Borjon-Cabada
- 1096 **Neurotoxicidad por metronidazol**
Gema María García-García, María Josefá Pascual-Pérez, Inmaculada Cimadevilla-Fernández, Ana María López-Moreno, Carlos Antonio Aranda-López
- 1100 **Fibrosis de médula ósea asociada con adenocarcinoma metastásico de pulmón**
Carlos Cruz-Castillo, Hiralda Beatriz Sánchez-Ambrocio, Ariel Job Díaz-Sánchez, Aurea Escobar-España
- 1107 **Síndrome de Opalski por lesión bulbar**
Juan Carlos Plata-Corona, José Aurelio Cerón-Morales, Emilce de Lourdes Fernández-Campos
- 1113 **Tuberculosis pleural, a propósito de un caso en el Hospital Regional de San Gil, Santander, Colombia**
Hernando José González-Garcés, Alberto Reyes, Juan S López
- 1119 **Hemorragia alveolar difusa secundaria a poliangeítis microscópica**
Raúl Zenteno-Lange, Mijail Frias-Abrahamov, María Lule-Morales, John Guamán-Crespo
- 1132 **Hepatitis tóxica como manifestación de la intoxicación por dióxido de cloro como uso profiláctico contra la infección por el virus SARS-CoV-2**
Heriberto Martínez-Camacho, Lorena Morfín, Arabela Brito, Brandon Cruz

CARTA AL EDITOR

- 1136 **Carta al editor en relación con El triage como herramienta de priorización en los servicios de urgencias**
Guillermo Murillo-Godínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 1138 **Terapéutica en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello**
- 1138 **Terapéutica en Medicina Familiar**
- 1138 **Terapéutica en Pediatría**
Manuel Ramiro
- 1139 **Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes**
Manuel Ramiro
- 1139 **Desafiando al ritual. Reconsideración de las rutinas de la atención médica**
Manuel Ramiro

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

Kastandi que es duloxetina,
es un inhibidor de la recaptura de serotonina
y norepinefrina que **incrementa en forma
efectiva la neurotransmisión** en el SNC.

Kastandi
está indicado en:

- 1 El tratamiento de la **depresión**.
- 2 El tratamiento de la **ansiedad**.
- 3 El tratamiento de estados
de **dolor crónico** asociados
con fibromialgia.

KASTAN-A01-15
NO. DE ENTRADA: 153300202C1043

Exea

Senosiain®

Revisar IPP:



Medicina Interna de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2021-2022

5

Presidente

Rubén Antonio Gómez Mendoza

Vicepresidente

Juan Luis Salgado Loza

Primer secretario (Secretaría general)

Rosalía García Peña

Segundo secretario (Actividades académicas)

Raúl Carrillo Esper

Tesorero

Larissa Vázquez García

Primer vocal (Comunicación social)

Miguel Ángel Buenrostro Ahued

Segundo vocal (Admisión y filiales)

Irma Archundia Riveros

Primer secretario suplente

César Homero Gutiérrez Aguirre

Segundo secretario suplente

Constancio Ponce González

Protesorero

José Joel Parada Jiménez

Primer vocal suplente

Ángel González Romero

Segundo vocal suplente

Héctor Eduardo Dueñas Silva

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

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

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Coordinador de la comisión de educación médica

Alejandro Ibarra Guillén

Comisión de investigación

Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

Comisión de ética médica y bioética

Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

Coordinador de la comisión de peritos

Carlos Lenin Pliago Reyes

Coordinador de la comisión de servicio social profesional

Ramón Barrera Cruz

Coordinador de la comisión de honor

Joaquín López Bárcena

Comité de seguimiento presupuestal

Asisclo Villagómez Ortíz
Víctor Huggo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

Volumen 38
septiembre-octubre, 2022

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

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

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

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



CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA

EVOCS III®

levofloxacin

LA FLUOROQUINOLONA QUE IMPIDE LA EVOLUCIÓN BACTERIANA DESDE EL DNA

En infecciones de vías respiratorias:^{1,2}

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

UNA TOMA AL DÍA^{1,2}



El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

IPP EVOCS III® Tabletas

IPP EVOCS III® Solución



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



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 973 **Clinicofilia**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 977 **Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave**
José Carlos Herrera-García, Daniel Armando Villarreal-Portillo, Linda Sofía Vera-Guerrero, Erika Palacios-Rosas, Lucila Isabel Castro-Pastrana
- 990 **Diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia latinoamericano**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Clara Inés Saldarriaga-Giraldo, Valeria Torres-Yepes, Paola Marcela Tobón-Upegui
- 1001 **Síndrome de desgaste en médicos residentes en una unidad médica de segundo nivel de atención en la Ciudad de México**
Eduardo Vilchis-Chaparro, Leslie Moranchel-García
- 1012 **Caracterización de pacientes con anemia de células falciformes en Medellín, Colombia**
Lina María Martínez-Sánchez, Juan Diego Villegas-Alzate, Laura Herrera-Almanza, María Antonia Correa-Saavedra, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara-Yanez

REVISIONES NARRATIVAS

- 1019 **Medicina herbolaria como causa de hepatotoxicidad. Mitos y realidades**
María José Ortega-Chavarría, Raúl Mellado-Orellana, Cesar Augusto Vega-López, Mónica Valdivia-Balbuena, Víctor Huggo Córdova-Pluma
- 1025 **Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19**
Luis Guillermo Moreno-Madrigal, Arturo Eduardo Hernández-Lima
- 1041 **Reanimación hidrometabólica del paciente quemado. La pócima mágica**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, Eunice Sofía Vargas-Torres, Oscar Miguel Marín-Landa, Paul Robledo-Madrid, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin, Pedro Alejandro Lomelí-Mejía, Josué Cadeza-Aguilar, Raúl Carrillo-Esper, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga
- 1050 **Acidosis metabólica: de principio a fin**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gerardo Rivera-Solís, Luis Del Carpio-Orantes, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Enrique Monares-Zepeda

EDITORIAL

- 973 **Clinicophilia**
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

- 977 **Pharmacovigilance of omalizumab in a cohort of 30 patients with severe asthma**
José Carlos Herrera-García, Daniel Armando Villarreal-Portillo, Linda Sofía Vera-Guerrero, Erika Palacios-Rosas, Lucila Isabel Castro-Pastrana
- 990 **Type 2 diabetes mellitus in a heart failure clinic of a Latin American reference center**
Jorge Mario Palmezano-Díaz, Clara Inés Saldarriaga-Giraldo, Valeria Torres-Yepes, Paola Marcela Tobón-Upegui
- 1001 **Burnout syndrome in medical residents of a second level of care medical unit in Mexico City**
Eduardo Vilchis-Chaparro, Leslie Moranchel-García
- 1012 **Characterization of patients with sickle cell anemia in Medellín, Colombia**
Lina María Martínez-Sánchez, Juan Diego Villegas-Alzate, Laura Herrera-Almanza, María Antonia Correa-Saavedra, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Daniela Vergara-Yanez

NARRATIVE REVIEWS

- 1019 **Herbalist medicine as cause of hepatotoxicity. Myths and realities**
María José Ortega-Chavarría, Raúl Mellado-Orellana, Cesar Augusto Vega-López, Mónica Valdivia-Balbuena, Víctor Huggo Córdova-Pluma
- 1025 **Extrapulmonary manifestations of COVID-19**
Luis Guillermo Moreno-Madrigal, Arturo Eduardo Hernández-Lima
- 1041 **Hydrometabolic resuscitation of the burned patient. The magic potion**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, Eunice Sofía Vargas-Torres, Oscar Miguel Marín-Landa, Paul Robledo-Madrid, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin, Pedro Alejandro Lomelí-Mejía, Josué Cadeza-Aguilar, Raúl Carrillo-Esper, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga
- 1050 **Metabolic acidosis: from beginning to the end**
Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Gerardo Rivera-Solís, Luis Del Carpio-Orantes, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Enrique Monares-Zepeda



ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 1063** Las enfermedades mortales de los virreyes de la Nueva España
Guillermo Murillo-Godínez
- 1074** Tratamiento médico de los sentimientos melancólicos durante el virreinato de la Nueva Granada entre los siglos XVIII y XIX
Eduardo Tuta-Quintero, Julio C Martínez-Lozano, Valeria Gómez-Gómez, María C Martínez-Ayala, Ignacio Briceño-Balcázar, Alberto Gómez-Gutiérrez

CASOS CLÍNICOS

- 1080** Cáncer de mama en un hombre joven
José Luis López-López, Nelly Atri-Salame, Ximena Borges-Ocejo, Daniel Salame-Waxman
- 1090** Lupus eritematoso sistémico y su asociación con el síndrome hemofagocítico como manifestación inicial
Jorge Medina-Castillo, Ariana Maia Becerra-Márquez, Isabel Anahí Borjon-Cabada
- 1096** Neurotoxicidad por metronidazol
Gema María García-García, María Josefa Pascual-Pérez, Inmaculada Cimadevilla-Fernández, Ana María López-Moreno, Carlos Antonio Aranda-López
- 1100** Fibrosis de médula ósea asociada con adenocarcinoma metastásico de pulmón
Carlos Cruz-Castillo, Hiralda Beatriz Sánchez-Ambrocio, Ariel Job Díaz-Sánchez, Aurea Escobar-España
- 1107** Síndrome de Opalski por lesión bulbar
Juan Carlos Plata-Corona, José Aurelio Cerón-Morales, Emilce de Lourdes Fernández-Campos
- 1113** Tuberculosis pleural, a propósito de un caso en el Hospital Regional de San Gil, Santander, Colombia
Hernando José González-Garcés, Alberto Reyes, Juan S López
- 1119** Hemorragia alveolar difusa secundaria a poliangeítis microscópica
Raúl Zenteno-Lange, Mijail Frías-Abrahamov, María Lule-Morales, John Guamán-Crespo
- 1132** Hepatitis tóxica como manifestación de la intoxicación por dióxido de cloro como uso profiláctico contra la infección por el virus SARS-CoV-2
Heriberto Martínez-Camacho, Lorena Morfín, Arabela Brito, Brandon Cruz

CARTA AL EDITOR

- 1136** Carta al editor en relación con *El triage como herramienta de priorización en los servicios de urgencias*
Guillermo Murillo-Godínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 1138** Terapéutica en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
- 1138** Terapéutica en Medicina Familiar
- 1138** Terapéutica en Pediatría
Manuel Ramiro
- 1139** Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes
Manuel Ramiro
- 1139** Desafiando al ritual. Reconsideración de las rutinas de la atención médica
Manuel Ramiro

OPINION ARTICLES

- 1063** The deadly diseases of the viceroys of New Spain
Guillermo Murillo-Godínez
- 1074** Medical treatment for melancholic feelings during the viceroyalty of New Granada between the 18th and 19th centuries
Eduardo Tuta-Quintero, Julio C Martínez-Lozano, Valeria Gómez-Gómez, María C Martínez-Ayala, Ignacio Briceño-Balcázar, Alberto Gómez-Gutiérrez

CLINICAL CASES

- 1080** Breast cancer in a young male
José Luis López-López, Nelly Atri-Salame, Ximena Borges-Ocejo, Daniel Salame-Waxman
- 1090** Systemic lupus erythematosus and its association with hemophagocytic syndrome as an initial manifestation
Jorge Medina-Castillo, Ariana Maia Becerra-Márquez, Isabel Anahí Borjon-Cabada
- 1096** Neurotoxicity due to metronidazole
Gema María García-García, María Josefa Pascual-Pérez, Inmaculada Cimadevilla-Fernández, Ana María López-Moreno, Carlos Antonio Aranda-López
- 1100** Bone marrow fibrosis associated to metastatic pulmonary adenocarcinoma
Carlos Cruz-Castillo, Hiralda Beatriz Sánchez-Ambrocio, Ariel Job Díaz-Sánchez, Aurea Escobar-España
- 1107** Opalski's syndrome due to bulbar lesion
Juan Carlos Plata-Corona, José Aurelio Cerón-Morales, Emilce de Lourdes Fernández-Campos
- 1113** Pleural tuberculosis, a report of a case in the Regional Hospital of San Gil, Santander, Colombia
Hernando José González-Garcés, Alberto Reyes, Juan S López
- 1119** Diffuse alveolar hemorrhage secondary to microscopic polyangiitis
Raúl Zenteno-Lange, Mijail Frías-Abrahamov, María Lule-Morales, John Guamán-Crespo
- 1132** Toxic hepatitis as manifestation of intoxication due to chlorine dioxide as prophylactic use against infection due to virus SARS-CoV-2
Heriberto Martínez-Camacho, Lorena Morfín, Arabela Brito, Brandon Cruz

LETTER TO THE EDITOR

- 1136** Letter to the editor related to *Triage as prioritization tool at emergency services*
Guillermo Murillo-Godínez

THE INTERNIST'S CORNER

- 1138** Terapéutica en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
- 1138** Terapéutica en Medicina Familiar
- 1138** Terapéutica en Pediatría
Manuel Ramiro
- 1139** Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes
Manuel Ramiro
- 1139** Desafiando al ritual. Reconsideración de las rutinas de la atención médica
Manuel Ramiro

NUEVO

Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Quadros** Dermatológicos¹

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

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



ESR
EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

Línea
Dermatológica
LIOMONT



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.8103>

Clinicofilia

Clinicophilia.

Alberto Lifshitz

“Clinicofilia” es, sin duda, un neologismo. El diccionario registra el término “clinofilia” para definir a los pacientes con un síndrome psiquiátrico que tienden a permanecer todo el día en cama sin tener una razón médica (al menos física) para ello. Tal vez a todos nos gusta la cama, pero ello no nos convierte en clinofílicos, acaso en grado mínimo. También existe el término “clinofobia” para describir el temor irracional a acostarse y a dormir. La palabra “clinicofilia” se construyó (artificialmente) para denotar el gusto, la afición, la predilección por esa parte de la práctica médica que utiliza primordialmente las habilidades sensoriales e intelectuales de los profesionales que, acaso, se complementan con las herramientas tecnológicas modernas. Esta preferencia puede ser totalmente racional, basada en evidencias, con fundamento en la demostración empírica de la validez y confiabilidad de las maniobras utilizadas, pero también puede ser solo una añoranza del pasado, el resultado de una deficiente actualización, una falta de acceso a los recursos modernos, una fobia hacia la tecnología contemporánea, una cruzada en favor de la humanización y una defensa a ultranza del valor de las propias habilidades para no perder vigencia personal ni valor social. Por supuesto que “clinicofilia” también puede evocar el amor a los clínicos, lo cual no está lejos de la primera definición ofrecida.

Es obvio que el ejercicio de la medicina clínica hoy día es diferente del que se practicaba hace no muchos años, no se diga en sus orígenes. Las razones de estos cambios son muchas, pero no hay duda de que los recursos y las circunstancias de ahora significan mejores oportunidades para ejercer la profesión, aunque también se han propiciado algunos vicios y desviaciones que han contribuido a crear nuevas

Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Lifshitz A. Clinicofilia. Med Int Méx 2022; 38 (5): 973-975.

rutinas inconvenientes. Aprovechar las nuevas condiciones en beneficio de mejores desenlaces para los pacientes sería una postura razonable, sin menospreciar o sustituir a la clínica, pero sin dejarse seducir irracionalmente ni esclavizarse ante los avances tecnológicos.

Hacer honor a esta idea es ponderar no solo la clínica tradicional, sino también lo que puede denominarse como la clínica del siglo XXI, sin nostalgias ni deslumbramientos, ponderando lo valioso de la práctica ancestral e incorporando a ella las aportaciones de la modernidad. Viene muy bien la frase de Otto Wagner, el arquitecto vienés que dice “el arte, en vez de declinar, debe conquistar la esfera de la tecnología”. Evidentemente, contraponer a la clínica con la tecnología constituye un falso dilema, pues no se trata de disciplinas antagónicas ni suplementarias.

Se trata de liberarse de dos prejuicios igualmente tendenciosos y extremos: que todo lo antiguo era mejor y que lo nuevo representa siempre una innovación. Entre mis colegas hay muchos adeptos a ambos extremos. Aquí se intentará un equilibrio, en la medida de lo posible sin sesgos.

La consecuencia sería una descripción de la medicina clínica del siglo XXI, con toda la transitoriedad que hoy tiene cualquier imagen, y con la certeza de las burlas que se van a suscitar en un futuro.

Entre las condiciones que propician un enfoque de modernización pueden identificarse cambios conceptuales, sustitución de obsolescencias, cambios epidemiológicos, la evolución de la sociedad, nuevos métodos y procedimientos, pero, sobre todo, los avances científicos y tecnológicos que han proliferado de manera exponencial. Se requiere un enfoque crítico que evite deslumbramientos y no dejarse arrastrar tampoco por modas, estrategias publicitarias o intereses económicos.

Para ubicar la extensión de la clínica en el siglo XXI debe hacerse un análisis crítico del ritual vigente y lo que ya conviene modificar; las potencialidades de la clínica contemporánea, en contraste con la práctica tradicional; la vigencia y obsolescencia de maniobras clínicas ancestrales; las principales aportaciones de la tecnología: métodos de imagen, acceso a bases de datos, inteligencia artificial, análisis de decisiones, automatización, diagnóstico por computadora, consulta virtual, cálculos pronósticos, asignación de tratamientos, análisis de decisiones, interconsultas electrónicas, actualización bibliográfica, medicina y educación a distancia, etc. Desde luego, la distinción entre lo complementario y lo suplementario, y las limitaciones de la tecnología.

Pero la medicina clínica del siglo XXI no solo se describe por el uso creciente de artefactos y máquinas, sino también por cambios conceptuales y nuevos modelos, como la medicina personalizada, la basada en evidencias, la medicina basada en valores, la medicina narrativa, el imperativo de la anticipación, el manejo terapéutico de los riesgos, la simplificación posttecnológica, la medicina virtual, la atención a distancia, los colectivos de pacientes, el fomento creciente del autocuidado y el retorno a una medicina centrada en el paciente. También por reconocer nuevos modelos de pacientes: autónomos, críticos, beligerantes, informados, exigentes, emancipados, en contraste con el obediente procesador de órdenes de los médicos.

Nuevos retos que no formaban parte de la clínica clásica, como el modelo de la enfermedad crónica, la comorbilidad múltiple, la polifarmacia, las ciberenfermedades, el amplio acceso a la información, nuevas modalidades de personal de salud, el enorme número de medicinas alternativas con sus cuestionados éxitos terapéuticos y los múltiples interpositos que han surgido en la relación entre médicos y pacientes.



La medicina del siglo XXI enfrenta claros peligros, como la lamentable medicina defensiva, la atención burocrática, la deshumanización, el eficientismo, la sobretecnificación y la transformación de los clínicos en técnicos manejadores de artefactos.

Los clínicos de ahora tienen que saber contender con la incertidumbre, ser hábiles en identificar y enfrentar en los pacientes sus expectativas, necesidades, prejuicios, creencias, fobias, des-

confianzas y suspicacias. Ser capaces de afinar los pronósticos y cuestionar los rituales, y someterse a regulaciones que no existían en la época romántica, ya sea evaluaciones por pares, por la autoridad, la sociedad y los cuestionamientos económicos, políticos y académicos.

Y todo ello plantea la pregunta de si estamos preparados para ello y si las nuevas generaciones llevan este camino con ponderación y ecuanimidad.

Cuando es apremiante suprimir el dolor

Ketorolaco **SUPRADOL**®

Suprime el dolor...

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



Líder en el mercado gracias a usted³



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.v38i5.5652>

Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave

Pharmacovigilance of omalizumab in a cohort of 30 patients with severe asthma.

José Carlos Herrera-García,¹ Daniel Armando Villarreal-Portillo,² Linda Sofía Vera-Guerrero,² Erika Palacios-Rosas,² Lucila Isabel Castro-Pastrana³

Resumen

OBJETIVOS: Analizar las reacciones adversas de omalizumab en una cohorte mexicana y establecer la posible asociación entre su ocurrencia y las variables sexo, edad, dosis, periodicidad y duración del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional de farmacovigilancia en el que se analizaron los expedientes de pacientes con asma grave tratada con omalizumab de enero de 2016 a julio de 2018. Las reacciones adversas se caracterizaron usando la terminología MedDRA, los Criterios para Eventos Adversos CTCAE, el algoritmo de Naranjo y la normatividad mexicana de farmacovigilancia. Se determinaron el riesgo estimado de reacción adversa para la cohorte y la correlación entre la aparición de reacciones adversas y posibles factores de riesgo.

RESULTADOS: Se estudiaron 30 pacientes con asma grave, 24 eran mujeres, con edades entre 20 y 77 años, peso promedio de 69.7 ± 11.4 kg, IgE inicial promedio de 250.7 ± 146.6 UI/mL, con tratamientos de 4 a 120 semanas de duración y dosis entre 150 y 600 mg en una sola administración. El riesgo estimado de reacción adversa fue del 33.3%. El síndrome gripal fue la reacción adversa de mayor prevalencia. Nueve pacientes con reacciones adversas tenían hipertensión como comorbilidad. Se encontró asociación entre recibir omalizumab cada dos semanas y manifestar reacciones adversas ($p = 0.028$).

CONCLUSIONES: Nuestros resultados respaldan la seguridad de omalizumab en el asma grave y suman evidencia útil para la actualización de guías y protocolos.

PALABRAS CLAVE: Asma; omalizumab; reacciones adversas; farmacovigilancia; terapia biológica; anticuerpos monoclonales.

Abstract

OBJECTIVES: To analyze the adverse reactions of omalizumab in a Mexican cohort and to establish the possible association between their occurrence and the variables gender, age, dose, frequency and duration of treatment.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective observational pharmacovigilance study was conducted where the records of patients with severe asthma treated with omalizumab were analyzed from January 2016 to July 2018. Adverse reactions were characterized using the MedDRA terminology, the CTCAE Criteria for Adverse Events, the Naranjo algorithm and the Mexican pharmacovigilance regulations. The estimated risk of adverse reaction for the cohort and the correlation between the occurrence of adverse reactions and possible risk factors were determined.

RESULTS: Thirty patients with severe asthma were studied, 24 were women, aged between 20 and 77 years, average weight 69.7 ± 11.4 kg, average initial IgE of 250.7 ± 146.6 IU/mL, with duration of treatment from 4 to 120 weeks and doses between 150-600 mg in a single administration. The estimated risk of adverse reaction was of 33.3%. Influenza like illness was the most prevalent adverse reaction. Nine patients with adverse reactions had hypertension as a comorbidity. An association was found

¹ Clínica de Asma/EPOC, Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Puebla y Unidad de Investigación Clínica y Unidad de Función Pulmonar, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México.

² Departamento de Ciencias de la Salud.

³ Departamento de Ciencias Químico Biológicas.

Escuela de Ciencias, Universidad de las Américas Puebla, Cholula, Puebla, México.

Recibido: 1 de mayo de 2021

Aceptado: 7 de julio de 2021

Correspondencia

Lucila Isabel Castro Pastrana
lucila.castro@udlap.mx

Este artículo debe citarse como:

Herrera-García JC, Villarreal-Portillo DA, Vera-Guerrero LS, Palacios-Rosas E, Castro-Pastrana LI. Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave. Med Int Méx 2022; 38 (5): 977-989.

between receiving omalizumab every 2 weeks and presenting adverse reactions ($p = 0.028$).

CONCLUSIONS: Our results support the safety of omalizumab in severe asthma and add useful evidence for updating guidelines and protocols.

KEYWORDS: Asthma; Omalizumab; Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Biological therapy; Antibodies, monoclonal.

ANTECEDENTES

Desde su autorización, omalizumab ha demostrado tolerabilidad y eficacia en cohortes de distintas partes del mundo, disminuyendo el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticosteroides y generando mejoría en la calidad de vida de los pacientes.¹⁻¹⁰

Este anticuerpo monoclonal fue aceptado para su uso en asma severa en México en 2007.² La Guía Mexicana del Asma vigente aún lo menciona como el único anticuerpo monoclonal disponible en el mercado nacional para tratar esta enfermedad y lo recomienda como parte del tratamiento escalonado alternativo, específicamente en el paso 5, para el control del asma grave.² Desde junio de 2020 el mepolizumab acompaña a omalizumab en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud.^{2,11} A la fecha solo hay estos dos anticuerpos monoclonales y aún no cuentan con versiones biocomparables en México,¹² lo que hace relevante seguir aumentando la evidencia sobre su seguridad en estudios poscomercialización.

En la población mexicana existen muy pocos estudios que reporten las reacciones adversas por la administración de omalizumab y la informa-

ción del Centro Nacional de Farmacovigilancia no se difunde ni está disponible para analizar los datos. En la plataforma de acceso público del Centro Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess™ se encuentran 36,279 reportes de seguridad relacionados con omalizumab, el 65% corresponde al sexo femenino y en cuanto a su procedencia, el 77% son de la región de las Américas donde pertenece México; sin embargo, no pueden hacerse búsquedas por país.¹³ Los datos de causalidad y severidad no están disponibles en VigiAccess.

Pocos estudios de cohorte ahondan en las características de las reacciones adversas que registran durante el seguimiento de los pacientes, ya que por lo general no reportan severidad ni causalidad, ni tampoco la correlación que pudiera tener la aparición de reacciones adversas con determinadas variables. Por tanto, es importante seguir promoviendo la aplicación de métodos de farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos como omalizumab, que permitan ampliar la evidencia de vida real sobre su seguridad.

El objetivo de este estudio observacional de farmacovigilancia fue analizar la prevalencia, severidad y causalidad de las reacciones adversas ocurridas durante la administración de omalizumab en una cohorte de pacientes de la



Clínica de Asma/EPOC del Hospital Universitario de Puebla y establecer la posible asociación entre su aparición y variables relacionadas con los pacientes y con la administración del biofármaco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se analizaron los expedientes de una cohorte de pacientes tratados durante el periodo de enero de 2016 a julio de 2018 en la Clínica de Asma/EPOC del Hospital Universitario de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), México.

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que recibieron tratamiento con omalizumab, con diagnóstico de asma grave de fenotipo eosinofílico y fenotipo asma-EPOC, sin distinción de edad ni sexo. Se registraron las dosis prescritas y administradas acordes con el peso del paciente y con sus concentraciones séricas iniciales de IgE, así como la periodicidad y duración del tratamiento basadas en la consideración médica del neumólogo.

Se excluyeron los expedientes de pacientes con mal apego al tratamiento farmacológico o a las citas médicas para revisión periódica. Se eliminaron los expedientes en mal estado físico o incompletos; así como los expedientes donde no se documentó adecuadamente si hubo o no reacciones adversas durante la administración de omalizumab o en cualquier otro momento durante el seguimiento del paciente.

El objetivo primario fue evaluar el perfil de seguridad de omalizumab en una cohorte mexicana de pacientes con diagnósticos de asma grave persistente y sus variantes con poliposis, rinitis alérgica y fenotipo asma-EPOC, conforme a la prevalencia, tipos y severidad de las reacciones adversas ocurridas durante su administración.

Los objetivos secundarios fueron: caracterizar las reacciones adversas de omalizumab en la cohorte de estudio con base en su causalidad y establecer la posible asociación entre la aparición de reacciones adversas y las variables sexo, edad, dosis, periodicidad y duración del tratamiento con omalizumab.

Variables analizadas

Variable dependiente: se analizó la existencia de reacciones adversas de omalizumab y éstas se clasificaron usando la terminología del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias MedDRA versión 23.1,¹⁴ y se caracterizaron de acuerdo con su severidad y tipo conforme la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016¹⁵ y el sistema de cinco categorías de gravedad de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos CTCAE versión 5.0;¹⁶ así como su relación de causalidad con el medicamento usando el algoritmo de Naranjo.¹⁷

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Dosis administrada: entre las dosis aprobadas para el tratamiento del asma grave, entre 75 y 600 mg de omalizumab vía subcutánea, calculadas con base en el peso y las concentraciones séricas de IgE previos al inicio del tratamiento.
- Periodicidad de administración: cada 15 días (2 semanas) o cada 30 días (4 semanas), según las indicaciones terapéuticas para cada paciente.
- Duración total del tratamiento hasta la fecha de estudio: tiempo total desde el primer día del tratamiento hasta el día en que se extrajeron los datos del expediente de cada paciente.

- Tiempo en el que ocurrió la reacción adversa posterior a la administración del fármaco.

Análisis estadístico

La información recolectada de los expedientes clínicos se registró para su análisis en una hoja de Microsoft Excel® versión 2014 diseñada *ad hoc*, procurando en todo momento la protección de la confidencialidad de los datos conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.¹⁸

La estadística descriptiva se obtuvo con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) 2013. Para determinar la relación existente entre las variables independientes y la aparición de reacciones adversas a omalizumab, se realizó una prueba de χ^2 con el siguiente planteamiento:

Hipótesis

H0: No existe asociación entre la variable independiente y la existencia de reacciones adversas.

Ha: Existe asociación entre la variable independiente y la existencia de reacciones adversas.

Nivel de significación: para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05 se acepta la H0 y se rechaza la Ha. Así como de forma inversa, para todo valor de probabilidad menor o igual a 0.05 se acepta la Ha y se rechaza la H0.

El riesgo estimado de que ocurriera una reacción adversa de omalizumab en nuestra cohorte se calculó con:

Riesgo estimado de reacción adversa =

Número de pacientes que tuvieron reacción
adversa en el periodo de estudio

Número total en la cohorte

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Hospital Universitario de la BUAP y por la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Este trabajo consistió en revisar retrospectivamente expedientes derivados de consultas médicas por lo que no estuvo sujeto a consentimiento informado por parte de los pacientes; aunque previamente, para ser incluidos en el protocolo de tratamiento con omalizumab, sí firmaron su consentimiento. La información recolectada se codificó para proteger la identidad y los datos personales de los pacientes conforme a la NOM-004-SSA3-2012.¹⁸

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios previos han caracterizado a omalizumab como un fármaco con buen perfil de seguridad para el tratamiento del asma grave^{4,5,6,19,20,21} y esta investigación suma información a dicha evidencia.

Se incluyó a todos los pacientes tratados con omalizumab en el periodo de estudio recabándose un total de 30 expedientes, todos de pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de asma grave de tipo persistente con historial de falla terapéutica a los tratamientos convencionales pese a apego. En tres pacientes el diagnóstico de asma grave estuvo acompañado de poliposis nasal, rinitis alérgica y del fenotipo asma-EPOC, respectivamente.

En el **Cuadro 1** se muestran las características generales de los pacientes de la cohorte del estudio.

Los pacientes no tuvieron comorbilidades en su mayoría, ningún paciente reportó hipersensibilidad previa a omalizumab ni a los ingredientes de la fórmula, no hubo pacientes pediátricos, ni embarazadas o en lactancia, y solamente una paciente tuvo diagnóstico de enfermedad renal

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes incluidos en el estudio y del tratamiento administrado (n = 30)

Pacientes (n total, %)	30 (100)
Mujeres (n, %)	24 (80)
Hombres (n, %)	6 (20)
Edad (intervalo en años; media; mediana)	20-77; 52.4; 49.5
Peso (intervalo en kg; media \pm DE)	50-95; 69.7 \pm 11.4
IgE al inicio del tratamiento (intervalo en UI/mL; mediana; media \pm DE)	55-550; 191; 250.7 \pm 146.6
Comorbilidades (n, %)	
Ninguna	19 (63.3)
Hipertensión arterial sistémica	5 (16.7)
Diabetes tipo 2	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica más dislipidemia	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica más enfermedad renal crónica	1 (3.3)
Hipertensión arterial sistémica más hiperplasia prostática benigna	1 (3.3)
Migraña	1 (3.3)
Tratamiento administrado	
<i>Intervalo de dosis de omalizumab administrado</i>	150-600 mg en una sola administración
150 mg (n, %)	2 (6.7)
300 mg (n, %)	20 (66.7)
600 mg (n, %)	8 (26.7)
<i>Periodicidad del tratamiento con omalizumab</i>	
Cada dos semanas (n, %)	10 (33.3)
Cada cuatro semanas (n, %)	20 (66.7)
<i>Duración del tratamiento (intervalo en semanas; mediana; media \pm DE)</i>	4 a 120; 32; 49.3 \pm 39.7

DE: desviación estándar; UI: unidades internacionales.

que no requirió ajustes específicos de dosis. Conforme al protocolo institucional, a todos los pacientes se les administró omalizumab bajo supervisión médica intrahospitalaria con un periodo de observación de 2 horas posterior a todas las aplicaciones.

Un hallazgo que requiere futuras investigaciones fue que el 30% de los pacientes que mostraron reacciones adversas tuvieron como comorbilidad hipertensión arterial sistémica, una afección presente también en el 30% de

la cohorte total. Este dato requiere explorarse más debido a la alta prevalencia de hipertensión en México (18.4% en mayores de 20 años)²² y en el mundo (alrededor del 30% en población adulta).²³ En nuestro estudio los 3 pacientes con hipertensión que tuvieron reacciones adversas consumían tratamientos antihipertensivos, dos pacientes telmisartán 80 mg/amlodipino 5 mg y un paciente losartán 50 mg, pero no se encontraron reportadas en la bibliografía posibles interacciones farmacológicas conocidas con omalizumab.

Previo a iniciar el tratamiento se determinaron las concentraciones séricas de IgE de todos los pacientes. Se administró omalizumab por inyección subcutánea mediante jeringas precargadas de 150 mg/mL. Las dosis administradas se determinaron conforme el peso corporal y las concentraciones de IgE de los pacientes.

El intervalo de duración del tratamiento fue de 4 a 120 semanas y para todos los pacientes fue de manera continua sin interrupciones ni suspensión del tratamiento. Todos los pacientes acudieron de forma regular a sus consultas médicas. El cese de tratamiento de cada paciente fue de acuerdo con su mejoría y criterios específicos del médico especialista tratante. No se documentó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacción adversa.

Reacciones adversas documentadas en el estudio

El riesgo estimado de reacción adversa en la cohorte fue del 33.3%. El **Cuadro 2** muestra con detalle las características de los 10 pacientes que manifestaron reacciones adversas. En concordancia con otros estudios que reportan una muy baja incidencia de anafilaxia,^{4,6,10,24} en esta investigación no se reportó ningún caso.

La reacción adversa con mayor prevalencia fue el síndrome gripal. En la bibliografía, las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones en la zona de punción, síndrome gripal, cefalea, lumbalgia e infecciones virales respiratorias.^{25,26,27} En particular, el síndrome gripal está reportado en la base de datos mundial de farmacovigilancia VigiAccess™, con una prevalencia de solo el 1.3%.¹³ Sin embargo, debido a las altas tasas de subnotificación (mayores del 90%) que existen en todo el mundo,²⁸ es probable que haya mayor tendencia a reportar reacciones adversas

de severidad moderada a grave y que muchas reacciones leves no se notifiquen.

En nuestra cohorte, solo las reacciones en zona de punción ocurrieron de manera inmediata, el resto se manifestaron de forma muy variable desde las cuatro horas posteriores a la administración y hasta 180 días después. **Cuadro 2**

En otros estudios con pacientes mexicanos, de tamaño y periodos de seguimiento similares al nuestro, se reportaron como reacciones adversas más frecuentes: cefalea (8.6%), mialgias y artralgias (8.6%),²⁴ reacciones en la zona de punción (75%),⁶ así como, cefalea leve (4.1%), dolor osteo-articular (2%), síncope vasovagal (2%), cefalea severa (2%) y anafilaxia (2%);¹⁰ mismas que en todos los casos desaparecieron sin dejar secuelas. Por su parte, Chiner y su grupo (2016)²¹ dieron seguimiento durante 24 ± 11 meses a una cohorte de 130 pacientes en dos hospitales de España y documentaron 10 casos de cuadro pseudogripal inicial y 4 casos de eritema e induración local que no ameritaron suspensión del tratamiento ni retiro de ningún paciente del estudio.

La utilización del algoritmo de Naranjo¹⁷ nos permitió determinar que el 90% de las reacciones adversas reportadas en nuestro estudio como “leves” calificaron en la categoría de “definitivas” en cuanto a su asociación de causalidad con la administración de omalizumab (**Cuadro 3**). Mientras que el restante 10% de las reacciones adversas, reportadas como de severidad “moderada”, se calificaron de acuerdo con el puntaje del algoritmo como “probables”, es decir, existe la probabilidad de que otras variables, además de omalizumab, hubieran causado la reacción adversa. Lo anterior apunta a la importancia de evaluar la severidad y la causalidad de las reacciones adversas con metodología validada para

**Cuadro 2.** Características de los pacientes que manifestaron reacciones adversas y de su tratamiento con omalizumab

Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	IgE (U/mL) ^a	Diagnóstico	Co-morbilidades	Tratamiento concomitante	Dosis de omalizumab (mg) ^d	Periodicidad (semanas)	Duración del tratamiento (meses)	Aparición de la RAM ^e	Reacciones adversas ^f
25	Fem	56	150	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	30	180 días	Síndrome gripal
32	Fem	74	480	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	4	Al momento de la aplicación	Reacción en la zona de punción con dolor leve
45	Fem	52	275	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	3	4 horas	Malestar general, cefalea, náuseas
48	Fem	62	450	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	28	10 días	Rinofaringitis
49	Fem	76	482	Asma grave más rinitis	Ninguna	Ninguno	300	2	2	90 días	Malestar general, cefalea, náuseas
50	Fem	54	225	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	18	Al momento de la aplicación	Reacción en la zona de punción con dolor leve
51	Fem	55	550	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	1	10 días	Síndrome gripal
59	Fem	74.5	192	Asma grave	HAS	Losartán ^b	300	4	8	60 días	Síndrome gripal
59	Fem	63	180	Asma grave	HAS	Telmisartán más amlodipino ^c	150	2	4	30 días	Síndrome gripal
68	Masc	68.5	465	Asma grave más poliposis nasal	HAS	Telmisartán más amlodipino ^c	300	2	5	120 días	Reacción en la zona de punción, edema en la zona de punción, edema de extremidades superiores

^a Concentraciones séricas al inicio del tratamiento.

^b Losartán 50 mg, una tableta cada 12 horas.

^c Telmisartán/amlodipino 80 mg/5 mg, una tableta cada 24 horas.

^d Dosis total de omalizumab administrada en un evento.

^e Momento en el que apareció la reacción adversa tras el inicio del tratamiento.

^f Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

Cuadro 3. Incidencia de las reacciones adversas documentadas en el estudio

Reacción adversa de omalizumab documentada ^a	Núm. de pacientes que la manifestaron (porcentaje de la cohorte total)	Severidad ^b	Causalidad ^c (puntaje en el algoritmo)
Todas las reacciones adversas	10 (33.3%)	9 (90%) grado 1 (leves) 1 (10%) grado 2 (moderada)	9 (90%) definitiva 1 (10%) probable
Síndrome gripal	4 (13.3%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Sentir malestar general (general malestar), cefalea, náuseas	2 (6.7%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Reacción en la zona de punción (reacción en la zona de inyección)	2 (6.7%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Rinofaringitis	1 (3.3%)	Grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Reacción en la zona de punción, edema en la zona de punción, edema de extremidades superiores	1 (3.3%)	Grado 2 (moderada)	Probable (6)

^a Según el nivel LLT (del inglés *Lowest Level Term*, término del nivel más bajo) que proporciona la especificidad máxima en la jerarquía estructural de la terminología del Diccionario MedDRA versión 23.1.¹⁴

^b Según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos CTCAE versión 5.0:¹⁶ Grado 1: leve; asintomático o síntomas leves; observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; intervención no indicada. Grado 2: moderado; se indica una intervención mínima, local o no invasiva; las actividades instrumentales de la vida diaria, apropiadas para la edad, se ven limitadas. Grado 3: grave o médicamente significativo, pero que no pone en peligro la vida de inmediato; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante; limitar las actividades de la vida diaria relacionadas con el cuidado personal. Grado 4: consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada. Grado 5: muerte relacionada con el evento adverso.

^c Según el Algoritmo de Naranjo¹⁷ para establecer la asociación causal entre la RAM con el medicamento pueden obtenerse los siguientes puntajes: ≥ 9 puntos: causalidad definitiva; 5-8 puntos: causalidad probable; 1-4 puntos: causalidad posible; y ≤ 0 puntos: causalidad dudosa.

perfilar de forma más completa la seguridad de omalizumab.

Factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas

En todo el mundo VigiAccessTM contiene la mayor parte de reportes de seguridad de omalizumab para el sexo femenino y para los grupos de edad de 45 a 64 (21%) y 18 a 44 años de edad (17%),¹³ pero en nuestra cohorte no se encontró correlación del sexo (p = 0.333) ni de la edad (p = 0.185) con la aparición de reacciones adversas.

Respecto a los regímenes de dosificación administrados, los miligramos de omalizumab administrados en una sola dosis (p = 0.096), la

cantidad de jeringas precargadas administradas (p = 0.704), ni la duración del tratamiento (p = 0.811) tuvieron correlación con la aparición de reacciones adversas en los pacientes de la cohorte.

La mayoría de los pacientes (70%) que manifestaron reacciones adversas tuvieron un tratamiento de 4 meses o más y solo 3 pacientes tuvieron tratamientos de menor duración, mismos que fueron suspendidos por criterio médico por terceras cuestiones donde no estaba implicada la manifestación de una reacción adversa. Asimismo, todas las reacciones adversas se manifestaron bajo el tratamiento continuo de omalizumab, es decir, ninguna posterior a la suspensión de éste o durante tratamientos



intermitentes. No tuvimos reporte alguno de reacciones adversas al término del tratamiento.

Similar a los hallazgos de Chen y su grupo (2016),²⁰ tampoco observamos que el tratamiento con omalizumab se asociara con efectos de rebote o con exacerbación de la enfermedad posterior al término del tratamiento.

Por último, la periodicidad con la que se administró el medicamento fue la única variable que sí demostró una asociación positiva con la aparición de reacciones adversas ($p = 0.028$). Es decir, entre más frecuente sea la administración de omalizumab, existe mayor riesgo de que ocurra una reacción adversa en el paciente. En nuestro estudio, el 66% de los pacientes cursó el tratamiento con una periodicidad de cada cuatro semanas, mientras que el resto recibió la farmacoterapia más frecuentemente, cada dos semanas. Esto sugiere una vigilancia estrecha a los pacientes que reciben omalizumab cada dos semanas, así como a la larga considerar este

hallazgo en las recomendaciones y advertencias que se incluyan en futuras guías y protocolos.

Aunque no hubo sesgos en la selección de pacientes, las limitaciones potenciales de nuestro trabajo radican principalmente en su carácter retrospectivo, ya que nuestro análisis dependió de la información documentada en los expedientes clínicos; aunque con base en el protocolo del hospital, para cada paciente se hace un seguimiento puntual y detallado. Asimismo, la cohorte fue pequeña en comparación con la de otros estudios, pero esto deriva de la administración restringida que aún tiene este biofármaco por protocolo y por costos.

En el **Cuadro 4** se comparan los resultados de este estudio con lo reportado en la bibliografía.

CONCLUSIONES

Se demostró la seguridad a largo plazo de omalizumab en este estudio de vida real en

Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continúa en la siguiente página)

Variable	Bibliografía	Este estudio
VARIABLES RELACIONADAS CON LOS PACIENTES		
Edad	Se recomienda preferentemente en mayores de 12 años aunque con precaución en pacientes de 6 a 12 años ^{1,2,4,25,26,29}	La cohorte tuvo una edad predominante entre 41 y 50 años. No tuvimos pacientes menores de 12 años
Peso	No se ha definido un peso máximo para su administración, algunas referencias muestran como límite 150 kg. Usualmente se excluyen del tratamiento con omalizumab a pacientes que exceden ese límite de peso ^{26,30}	La cohorte tuvo un peso predominante entre 60 y 70 kg y el paciente con mayor peso tuvo 95 kg
Sexo	Para el sexo femenino se ha reportado mayor consumo del biofármaco ² y una mayor frecuencia (65%) de RAM reportadas a nivel global ¹³	En la cohorte predominó el sexo femenino (80%) y entre los que manifestaron RAM también (90%)
IgE	No se ha reportado si existe una concentración umbral de IgE sérica basal para lograr eficacia óptima con omalizumab, ²⁷ aunque se ha observado menor beneficio en pacientes con IgE total < 76 UI/mL ² . En general, no se recomienda administrar en pacientes mayores de 12 años con concentraciones de IgE séricas iniciales fuera de los límites de 30-700 UI/mL. ^{25,26,30,31} En España la recomendación es más amplia, con valores de IgE entre 30 y 1500 UI/mL ²⁹	No hubo pacientes con concentraciones séricas de IgE al inicio del tratamiento mayores a 600 UI/mL. El rango en la cohorte fue de 55 a 550 UI/mL

Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continúa en la siguiente página)

Variable	Bibliografía	Este estudio
Variables relacionadas con la administración de omalizumab		
Contexto de la administración	Se ha reportado que su administración es segura y que puede administrarse de forma extrahospitalaria. ^{25,29} En particular, la Guía Mexicana del Asma recomienda administrar omalizumab en una institución sanitaria para supervisar al paciente durante 2 horas las primeras 3 aplicaciones y durante 30 minutos en las subsecuentes. Asimismo, previo a su administración es necesario firmar por escrito el consentimiento tras recibir información de los riesgos y beneficios del tratamiento ²	Todas las dosis fueron administradas a todos los pacientes bajo supervisión médica hospitalaria
Dosis	Cada administración debe corresponder a 75-600 mg en una a cuatro inyecciones subcutáneas en la región deltoidea del brazo o en el muslo. ^{25,26,29,32} Al inicio del tratamiento del asma en adultos, la dosis depende del peso corporal y de las concentraciones séricas basales de IgE del paciente. ^{1,29} La ecuación: $(0.016) \times (\text{peso corporal en kg}) \times (\text{IgE sérica total})$ permite calcular la dosis mensual a administrar de omalizumab. ³³ La dosis suele ajustarse según variaciones de peso del paciente, pero no conforme a los cambios séricos de las concentraciones de IgE durante su tratamiento porque las concentraciones de IgE total son elevadas durante el tratamiento y siguen siéndolo incluso un año después de su interrupción. ³⁴ No hay recomendaciones puntuales sobre ajustes en la posología en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. ^{26,32} No se ha determinado una dosis máxima tolerada, pero se han administrado dosis intravenosas únicas hasta de 4000 mg sin evidencia de toxicidad. La dosis acumulativa más alta administrada fue de 44,000 mg en un periodo de 20 semanas y tampoco se reportó toxicidad ^{25,32}	La cohorte recibió entre 150 y 600 mg en una sola administración
Duración del tratamiento	Se recomiendan mínimo 4 meses de tratamiento y evaluar la efectividad tras ese tiempo de administración continua. ^{1,25,26,29,32,34} Se ha reportado que el efecto de omalizumab persiste por su capacidad de remodelar la vía aérea, ya que pacientes con asma severa en tratamiento con omalizumab durante 6 años se mantuvieron en asma moderada y estable en un periodo de 3 años después del retiro del biofármaco. ³⁵ En seguimientos de hasta 9 años se ha determinado que la administración prolongada de omalizumab no aumenta los riesgos, conservando buen perfil de seguridad, sin cambios en la biometría hemática, creatinina o función hepática. ³⁶ A su vez, estos pacientes, por un periodo de 5 años, no tuvieron registro de que acudieran a hospitalización o consulta médica por otros motivos que no fuera el control de su asma	En nuestro estudio 5 pacientes tuvieron un tratamiento menor al recomendado de 4 meses (16.6%) y 5 personas cursaron 4 meses exactos de tratamiento; los demás (66.7%) recibieron el tratamiento en un intervalo de 4 meses hasta 2 años con 4 meses
Intervalo o periodicidad	Se ha establecido una periodicidad recomendada de 2 a 4 semanas según la dosis y la respuesta del paciente, la dosis máxima recomendada es de 600 mg en 2 semanas ^{1,25,26,29,33}	En la cohorte la periodicidad fue de 4 semanas para el 66% de los pacientes y de 2 semanas para el 33%. Fue la única variable con la que se encontró una correlación significativa con la aparición de RAM: a menor intervalo entre dosis mayor la probabilidad de RAM ($p = 0.028$)



Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continuación)

Variable	Bibliografía	Este estudio
Efectos pos-tratamiento	No se ha reportado una asociación entre efectos de rebote o exacerbación de la enfermedad durante el tratamiento prolongado ni tampoco posterior a su suspensión ^{25,26}	No se reportaron RAM posteriores a la suspensión del tratamiento ni eventos adversos de otra naturaleza
Reacciones adversas de omalizumab	<p>Las RAM más comunes son en su mayor parte de severidad “leve”. La bibliografía internacional reporta como RAM más frecuentes las reacciones en la zona de punción.^{1,29} Se han reportado casos de anafilaxia tardía con omalizumab aunque afortunadamente es una RAM rara (aproximadamente el 0.2% de los pacientes)^{1,2,25,26,27} debido a que es considerado un anticuerpo no anafilactogénico por su mínimo componente de origen murino y porque no se han detectado anticuerpos contra él durante el tratamiento en los pacientes.^{33,37} En bibliografía de América Latina han predominado los reportes de cefalea y síndrome gripal;^{6,10,24} también cefalea y dolor en el abdomen superior se advierten en la ficha técnica en España.²⁹</p> <p>De los reportes de seguridad de omalizumab contenidos en la base de datos del Centro Mundial de Farmacovigilancia, el 42.1% corresponde a “trastornos generales y condiciones en el sitio de administración”, seguidas por un 27% de “trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino” y un 24.8% de “trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”. Entre estos 3 grupos destacan reportes de ineficacia terapéutica, fatiga, malestar general, asma, disnea, tos, urticaria, prurito y exantema; sin embargo, la variedad de RAM reportadas es enorme.¹³ La base de datos AdisInsight® contiene tan solo 146 reportes de seguridad de los últimos 15 años (abril de 2005 a septiembre de 2020) donde el 70.6% corresponden a RAM severas y las más prevalentes son la hipersensibilidad severa y la anafilaxia en un 20%. Otras menos frecuentes pero graves son disnea, síndrome de Churg-Strauss, polimialgia reumática, sarcoidosis pulmonar y candidiasis.³⁸ De México solo se encontró un reporte de una niña de 8 años que cursó durante 6 días con urticaria tras la administración de 300 mg de omalizumab</p>	<p>RAM más frecuente: síndrome gripal con un riesgo estimado en la cohorte del 13.3%. El 90% de las RAM documentadas fueron de severidad leve y no hubo ningún reporte de anafilaxia</p>

RAM: reacción adversa al medicamento (omalizumab).

una población mexicana de pacientes con asma grave. Debido a que el tratamiento con una periodicidad de dos semanas demostró asociación positiva con la aparición de reacciones adversas, sugerimos evaluar estos hallazgos en otras cohortes para aumentar el conocimiento sobre el perfil de seguridad de omalizumab y respaldar la actualización de políticas públicas y de guías de práctica clínica que promuevan su accesibilidad, su cobertura y su prescripción racional.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
2. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 /Supl 1): s11-s128.
3. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinoza-Arellano A. Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla.

- Med interna Mex 2019; 35 (2): 298-301. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2090>.
4. Al-Ahmad M, Nurkic J, Maher A, Arifhodzic N, Jusufovic E. Tolerability of omalizumab in asthma as a major compliance factor: 10-year follow up. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6 (10): 1839-1844. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.394>.
 5. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Use of omalizumab in women Mexican patients diagnosed with moderate to severe non-atopic asthma: an observational real-life study in a university hospital. *J Lung Pulm Respir Res* 2018; 5 (5): 138-141. <https://doi.org/10.15406/jlpr.2018.05.00179>.
 6. Herrera-García JC, Galindo-Solano R, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. *Med interna Méx* 2018; 34 (6): 833-839. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2091>.
 7. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51 (5): 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
 8. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (5): 1362-1370.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
 9. Vargas-Correa JB, Bracamonte-Peraza R, Espinosa-Morales SM, Vázquez-Nava F. Experiencia clínica con omalizumab en pacientes con asma severa. Datos del mundo real. *Rev Alerg Mex* 2016; 63 (3): 216-26.
 10. López-Tiro JJ, Contreras EA, del Pozo ME, Gómez-Vera J, Larenas-Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43 (2): 120-6. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.008>.
 11. Diario Oficial de la Federación. Primera Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. DOF: 03/06/2020 [consultado 20 Mar 2021]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5594387&fecha=03/06/2020.
 12. Comisión Federal de Competencia Económica, COFECE. Estudio en materia de libre concurrencia y competencia sobre los mercados de medicamentos con patentes vencidas en México; 2017 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: https://www.cofece.mx/wp-content/uploads/2017/11/estudio-de-medicamentos_vf-baja-1.pdf.
 13. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. VigiAccess™. Omalizumab [consultado 6 Feb 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.
 14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.1 [consultado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://vigiflow.who-umc.org/>.
 15. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, 19 de julio de 2017 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
 16. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017 [consultado 10 Mar 2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
 17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
 18. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, 29 de junio de 2012 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787.
 19. Serpa FS, Chiabai J, Campinhos FL, Serpa AS, Braga Neto F. Omalizumab: what do we learn from patients in treatment for more than ten years? *J Bras Pneumol* 2020; 46 (3): e20180352. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180352>.
 20. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 3. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0156-2>.
 21. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, Senent C, Berraondo J. Comparación de costes y resultados clínicos entre la administración hospitalaria o ambulatoria de omalizumab, en pacientes con asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (4): 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.10.004>.
 22. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
 23. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
 24. Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S, Carreto-Sulvaran C, Arellano-Montellano EI, et al. Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. *Med Int Méx* 2015; 31 (6): 693-700.
 25. Xolair, prescribing information. Genetech USA, Inc. and Novartis Pharmaceuticals Corporations (consultado 19



- Sep 2020). Disponible en: <https://www.xolairhcp.com/allergic-asthma.html>.
26. Drugs.com [online]. Omalizumab information for professional healthcare (consultado 30 Mar 2021). Disponible en: <https://www.drugs.com/ppa/omalizumab.html>.
 27. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
 28. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
 29. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0: Guía Española para el Manejo del Asma [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: www.gemasma.com.
 30. Caruso M, Morjaria J, Emma R, Amaradio MD, Polosa R. Biologic agents for severe asthma patients: clinical perspectives and implications. *Intern Emerg Med* 2018; 13 (2): 155-176. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1773-y>.
 31. Secretaría de Salud de México. Tratamiento del asma en edad pediátrica. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y recomendaciones. Ciudad de México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, CENETEC; 2020 [consultado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-009-20/ER.pdf>.
 32. Vademecum.es [online]. Vidal Vademecum Spain. Omalizumab. Vidal Group, Monografías Principio Activo: 27/09/2020 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-omalizumab-r03dx05>.
 33. Cabrera-Navarro P, Rodríguez-Gallego JC. Perfil farmacológico del omalizumab. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (1): 26-31. <https://doi.org/10.1157/13097254>.
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [online]. Xolair – omalizumab. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf.
 35. Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments. *J Immunol Res* 2016; 8163803. <https://doi.org/10.1155/2016/8163803>.
 36. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9 (4): 368-372. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.368>.
 37. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618810192. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>.
 38. Adis Insight®. Omalizumab-Genetech Novartis Drug profile. Safety Reports. Springer [consultado 7 Sep 2020]. Disponible en: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800007253>.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

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

DO₂COXEL[®]

Etoricoxib

Movilidad sin límites

- **Potente inhibidor selectivo COX-2¹**
- Menor toxicidad gastrointestinal¹
- Sin efectos sobre la función plaquetaria¹
- **1 vez al día¹**



Doscoxel[®] 120 mg



Doscoxel[®] 90 mg
con 28 y 14 tabletas



Doscoxel[®] 60 mg



Aviso de publicidad No. 213300202C4799

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

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

Referencia: 1. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Doscoxel[®]

Literatura exclusiva para médicos



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.5712>

Diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia latinoamericano

Type 2 diabetes mellitus in a heart failure clinic of a Latin American reference center.

Jorge Mario Palmezano-Díaz,¹ Clara Inés Saldarriaga-Giraldo,³ Valeria Torres-Yepes,² Paola Marcela Tobón-Upegui⁴

Resumen

OBJETIVO: Describir las características y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte única retrospectiva en una población de pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca del centro de referencia de Colombia, realizado de 2012 a 2020.

RESULTADOS: Se analizaron 1477 pacientes, 299 (20.2%) eran diabéticos, 95 (6.4%) eran prediabéticos y 1083 (73.3%) no eran diabéticos. De los pacientes con diabetes, se analizaron 287, la mediana de edad fue de 70.2 años, 191 (66.6%) eran hombres, 167 (58.2%) tenían cardiopatía isquémica, 264 (92%) hipertensión arterial, 204 (71.1%) dislipidemia, 178 (62%) sobrepeso, 143 (49.8%) enfermedad renal crónica. En relación con la terapia médica de insuficiencia cardiaca, recibían IECA/ARA II 207 (72%), ARNI 28 (9.8%), betabloqueadores 269 (93.7%), antialdosterona 183 (63.8%), diuréticos 214 (74.6%). Para el tratamiento de la diabetes recibían insulina 148 (51.6%), biguanidas 165 (57.4%), SGLT2 37 (12.9%), IDDP4 47 (16.4%), GLP1 15 (5.2%), sulfonilureas 7 (2.4%). Con respecto a los dispositivos cardiacos, 53 (18.5%) tenían TCR, 48 (16.7%) tenían un CDI, 24 (8.4%) tenían un marcapasos. De los pacientes con revascularización coronaria en 93 (32.4%) fue percutánea y en 51 (17.8%) fue quirúrgica. La mortalidad fue de 33 (11.5%) pacientes en el programa de insuficiencia cardiaca institucional.

CONCLUSIONES: En este grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca con diabetes, encontramos una alta carga de comorbilidades, baja prescripción de SGLT2 y manejo farmacológico contra insuficiencia cardiaca óptimo.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca; comorbilidad.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the characteristic and the prognosis of patients with heart failure and diabetes.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study was carried out in the population of patients with diabetes and heart failure from the reference center in Colombia, from 2012 to 2020.

RESULTS: One thousand four hundred seventy-seven patients were analyzed, 299 (20.2%) were diabetic, 95 (6.4%) were prediabetic and 1083 (73.3%) were not diabetic. Of the patients with diabetes, 287 were analyzed, the average age was 70.2 years, 191 (66.6%) were men, 167 (58.2%) had ischemic heart disease, 264 (92%) arterial hypertension, 204 (71.1%) dyslipidemia, 178 (62%) overweight, 143 (49.8%) chronic kidney disease. For the treatment of heart failure, 207 (72%) patients received ACEI/ARA II, 28 (9.8%) ARNI, 269 (93.7%) beta blockers, 183 (63.8%) antialdosterone, 214 (74.6%) diuretics. For the treatment of diabetes, 148 (51.6%) patients received insulin, 165 (57.4%) biguanides, 37 (12.9%) SGLT2, 47 (16.4%) IDDP4, 15 (5.2%) GLP1, 7 (2.4%) sulfonylureas. With respect to cardiac devices, 53 (18.5%) patients had CRT, 48 (16.7%) had a ICD, 24 (8.4%) had a pacemaker. For coronary intervention there

¹ Cardiólogo clínico.

² Estudiante de medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

³ Cardióloga clínica.

⁴ Médico. Epidemiólogo. Clínica CardioVID. Medellín, Colombia.

Recibido: 15 de mayo 2021

Aceptado: 16 de junio 2021

Correspondencia

Jorge Mario Palmezano Díaz
palmezano96@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Palmezano-Díaz JM, Saldarriaga-Giraldo CI, Torres-Yepes V, Tobón-Upegui PM. Diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia latinoamericano. Med Int Méx 2022; 38 (5): 990-1000.



were 51 (17.8%) surgical revascularization and 93 (32.4%) had percutaneous coronary intervention. The mortality was of 33 (11.5%) patients in the program of institutional heart failure.

CONCLUSIONS: In this group of patients with heart failure with diabetes, we found a high burden of comorbidities, low use of iSGLT2 and optimal pharmacological management against heart failure.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Heart failure; Comorbidity.

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es una de las enfermedades más incapacitantes en el mundo, produciendo deterioro de la clase funcional, ausentismo laboral, mala calidad de vida, hospitalizaciones recurrentes y mortalidad alta. La diabetes mellitus tipo 2 empeora el estado de esta enfermedad y viceversa,^{1,2,3} ambas incrementan de manera independiente el riesgo de adquirir la otra enfermedad,^{4,5,6} por tanto, son trastornos crónicos que comúnmente coexisten.^{2,6-15}

La prevalencia de insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus está creciendo exponencialmente con el envejecimiento de la población.¹²⁻¹⁹ Se ha encontrado que los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca que la población general,²⁰ descrito en estudios epidemiológicos que han demostrado que la prediabetes se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, pero es menor el riesgo que en pacientes con diabetes mellitus.^{10,11} En el informe mundial de diabetes el número de afectados aumentó de 108 millones en 1980 a 425 millones en 2017. En adultos mayores de 18 años, la prevalencia mundial pasó del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. Este incremento ha sido más vertiginoso en los países de ingresos medianos y bajos. En

datos de 2015 se encontró que la prevalencia de los pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus en la población general se estima en 0.5% de los hombres y 0.4% de las mujeres. En Sudamérica y Centroamérica se calculó en el 2017 que aproximadamente 26 millones de personas tenían diabetes mellitus tipo 2, lo que equivale al 8% de la población adulta.^{14,17,18,19,21}

Los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus muestran anomalías metabólicas neurohormonales y estructurales específicas que contribuyen a peor desenlace de la insuficiencia cardiaca en comparación con los pacientes sin diabetes mellitus concomitante.² La enfermedad cardiaca isquémica y la hipertensión son comorbilidades que pueden acompañar a la diabetes mellitus y son factores de riesgo de insuficiencia cardiaca, a pesar de que estas enfermedades coexisten frecuentemente con la diabetes mellitus, ésta ha demostrado que por sí misma es un factor de riesgo independiente de insuficiencia cardiaca.^{21,22,23} Si bien es conocida la relación entre diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca, en Colombia no hay publicaciones relacionadas de estudios locales, como consecuencia, no se conoce actualmente con claridad su prevalencia, morbilidad, mortalidad y efecto socioeconómico, por lo cual se decidió realizar este estudio y

así poder generar un efecto positivo en el manejo de nuestros pacientes latinoamericanos.

El objetivo general fue describir las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca. Los objetivos específicos fueron: describir las características demográficas de los pacientes con insuficiencia cardiaca, evaluar la existencia de comorbilidades presentes en estas dos enfermedades, describir la clase funcional del paciente y el manejo farmacológico y reportar la recurrencia de hospitalización y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte única retrospectiva en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus en seguimiento en el programa de Clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia nacional, del 1 de enero de 2012 al 31 de enero de 2020.

Se realizó la recolección de la muestra de este estudio por un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes que, en el periodo de estudio, cumplían con los criterios de inclusión; pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus en seguimiento en el programa de clínica de insuficiencia cardiaca de la Clínica y se excluyeron todos los pacientes que no tenían ecocardiograma en el seguimiento, pacientes con un solo ingreso al programa, pacientes que no estaban a la fecha del corte en el programa, excepto los que se hayan perdido por muerte.

La recolección de datos fue realizada por el investigador principal y el coinvestigador. Se tomó la información pertinente de la historia clínica electrónica del paciente y de los resul-

tados de los estudios diagnósticos reportados en la historia clínica del paciente de la Clínica de insuficiencia cardiaca. Se realizó un formato digital de recolección de datos para cada uno de los pacientes. La información se almacenó en un formato prediseñado en Excel. Considerando el potencial sesgo de información dado el instrumento para la recolección de la información que se controló con el manejo adecuado de la base de datos y una adecuada selección de los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión, la unificación de criterios entre los investigadores fue fundamental para garantizar la adecuada recolección de datos.

El procesamiento de la información se realizó en el programa SPSS Statistics 24.0. La información se manejó en Windows 8, se utilizó como instrumento Microsoft Excel 2010 para la generación de la base de datos.

Para el plan de análisis las variables cualitativas se analizarán por frecuencias y porcentajes, a las variables cuantitativas se les calcularon promedios, desviaciones estándar, y en caso de que fueran asimétricas (distribución no central), se calculó la mediana y sus percentiles. Para identificar la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov.

Se obtuvo aprobación por parte del comité de ética de las instituciones participantes, respetando los principios de beneficencia, de no maleficencia, de respeto y de justicia. Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993, nuestro proyecto de investigación se consideró sin riesgo.

RESULTADOS

Se analizaron 1477 pacientes que acudieron al programa de insuficiencia cardiaca al menos una vez, 299 (20.2%) tuvieron diagnóstico de diabe-



tes mellitus tipo 2, 95 (6.4%) eran prediabéticos y 1083 (73.3%) no eran diabéticos. Se excluyeron para su estudio y análisis 12 (4%) pacientes por pérdida de datos. Se incluyen para el estudio 287 pacientes diabéticos. **Figura 1**

Del total de pacientes con diabetes mellitus 191 (66.6%) eran de sexo masculino y 96 (33.4%) eran de sexo femenino. El promedio de edad fue de 70.2 ± 10.9 años, edad mínima 30 años, edad máxima 93 años. La mediana del peso fue de 72 kg (rango intercuartílico [RIC] 62-82), peso mínimo 33 kg, peso máximo 119 kg. La mediana de la talla fue de 165 cm (RIC 157-170), talla mínima 135 cm, talla máxima 186 cm. La cardiopatía isquémica fue la causa de la insuficiencia cardiaca en el 58.2% de los pacientes.

La clasificación NYHA (*New York Heart Association*) de clase funcional se distribuyó de la siguiente manera: 115 (40.1%) clase funcional II y 87 (30.3%) clase funcional III. Entre las comorbilidades presentes en este grupo de pacientes las más prevalentes fueron: hipertensión arterial en 264 (92%) pacientes, dislipidemia en 204 (71.1%) e infarto de miocardio en 167 (58.2%).

Cuadro 1

Con respecto a la administración de medicamentos contra la insuficiencia cardiaca, se encontraron los siguientes datos: IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina): enalapril 99% y captopril 1%; ARA (antagonista de los receptores de aldosterona): 92.2% losartán, 14.7% candesartán y 0.7% olmesartán; diuréticos: la furosemda se administró al 97.2%, hidroclorotiazida 2.3% e indapamida 0.5%. De los antagonistas de la aldosterona: espironolactona 92.3% y eplerenona 7.6%; betabloqueadores: carvedilol 68.7%, metoprolol succinato 24.9%, metoprolol tartrato 4.1% y bisoprolol 2.2%. Inhibidor selectivo de corriente If (ivabradina): 32 (11.1%) y ARNI (inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina) [sacubitrilo/valsartán]: 28 (9.8%). **Cuadro 2**

Con respecto a la administración de medicamentos contra la diabetes, se encontraron los siguientes datos: insulina: del total de los pacientes 148 (51.6%) recibían algún tipo de insulina; ultrarrápidas: glulisina 86.2%, aspart 10%, lispro 3.7%. Rápida insulina cristalina 100%. Intermedia: NPH 100%. Lenta: glargina 94%, detemir 5.3% y degludec 0.7%. Biguanida: 165 (57.4%). En cuanto a los antidiabéticos, se

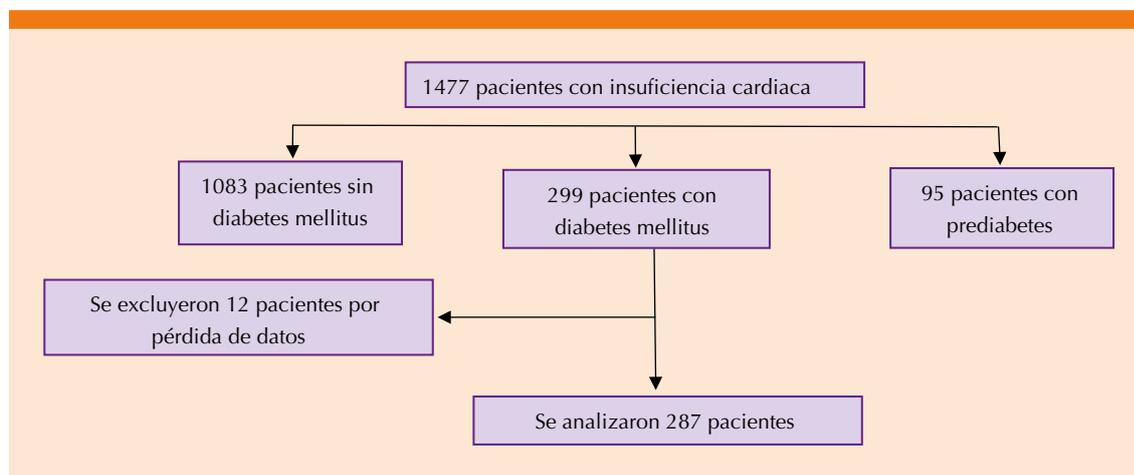


Figura 1. Diagrama de flujo.

Cuadro 1. Características generales

Características sociodemográficas		
Edad	70.2 ± 10.9	
Hombres	191 (66.6%)	
Mujeres	96 (33.4%)	
Causa		
Causa específica	Frecuencia (%)	
Isquémica	144 (50)	
Iidiopática	37 (13)	
Valvular	29 (10)	
Hipertensiva	20 (7)	
Mixta	17 (6)	
Taquicardiomiopatía	17 (6)	
Otras causas	17 (6)	
Miocarditis	6 (2)	
Comorbilidades		
Enfermedad	Frecuencia (núm.)	Porcentaje
Hipertensión arterial	264	92
Dislipidemia	204	71.1
Infarto de miocardio	167	58.2
Enfermedad renal crónica	143	49.8
Sobrepeso	101	35.2
Hipotiroidismo	94	32.8
Fibrilación auricular	86	30
Anemia	79	27.5
Obesidad	77	26.8
Enfermedad pulmonar obstructiva	71	24.7
Cirrosis hepática	7	2.4

encontró: biguanida: metformina 100%. iSGLT2: empagliflozina 89.2% y dapagliflozina 10.8%. iDPP4: linagliptina 51.1%, sitagliptina 40.4% y vildagliptina 8.5%. GLP1: liraglutide 66.7%, dulaglutide 20% y lixisenatide 13.3%. Sulfonilureas: glibenclamida 71.4% y glibemipirida 28.6%. Tiazolinedionas: Ningún paciente se encontraba recibiendo algún medicamento de este grupo farmacológico. **Cuadro 3**

Cuadro 2. Manejo farmacológico de la insuficiencia cardiaca

Grupo farmacológico	Frecuencia (%)
IECA	78 (27.1)
ARA II	129 (44.9)
Diuréticos	214 (74.6)
Antagonista de la aldosterona	183 (63.8)
Betabloqueador	269 (93.7)
Inhibidor selectivo de corriente If	32 (11.1)
ARNI	28 (9.8)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de aldosterona; ARNI: inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina.

Cuadro 3. Manejo farmacológico en pacientes con diabetes mellitus

Insulinas	
Grupo farmacológico	Frecuencia (%)
Ultrarrápida	80 (27.9)
Rápida	1 (0.3)
Intermedia	11 (3.8)
Lenta	133 (46.3)
Antidiabéticos	
Grupo farmacológico	Frecuencia (%)
Biguanida	165 (57.4)
iSGLT2	37 (12.9)
iDPP4	47 (16.4)
GLP1	15 (5.2)
Sulfonilureas	7 (2.4)
Tiazolinedionas	0

Entre otros medicamentos usualmente prescritos en pacientes con insuficiencia cardiaca encontramos: anticoagulantes: warfarina 50%, rivaroxabán 23.1%, apixabán 22.1%, dabigatrán 3.8% y enoxaparina 1%. De los pacientes que recibieron al menos un inotrópico durante los episodios de descompensación: milrinone 50%, dobutamina 45.8% y levosimendán 4.2%. Antiarrítmico: amiodarona 74.3%, digoxina 20%,



verapamilo 4.3% y propafenona 1.4%. Del total de los pacientes, 176 (61,3%) tenían ASA (entre las variables analizadas no se incluyó la administración de otros antiagregantes en los pacientes que tenían cardiopatía isquémica). Estatinas: atorvastatina 84.5%, rosuvastatina 13.1% y lovastatina 2.4%. Del total de los pacientes 26 (9.1%) recibieron hierro parenteral. **Cuadro 4**

En cuanto a los dispositivos de estimulación eléctrica cardiaca, del total de los pacientes 122 (42.5%) tenían algún dispositivo eléctrico cardiaco, 53 (18.5%) tenían cardiorresincronizador, 48 (16.7%) tenían un cardiodesfibrilador, 24 (8.4%) tenían un marcapasos. Respecto a la cirugía cardiaca: del total de los pacientes 64 (22.3%) tenían alguna cirugía cardiaca, 51 (17.8%) tenían revascularización cardiaca, 15 (5.2%) tenían algún reemplazo valvular, 2 (0.7%) tenían trasplante cardiaco. En cuanto a la intervención percutánea, del total de los pacientes 93 (32.4%) tenían alguna intervención percutánea, 93 (32.4%) correspondían a angioplastia coronaria. La mediana de la presión arterial sistólica fue de 120 mmHg (RIC 105 -130), presión arterial sistólica mínima 70 mmHg, presión arterial sistólica máxima 180 mmHg. La mediana de la presión arterial diastólica fue de 70 mmHg (RIC 60-80), presión arterial diastólica mínima 36 mmHg, presión arterial diastólica máxima 100 mmHg. La mediana de la frecuencia cardiaca fue de 70 latidos/minuto (RIC 65-78), frecuencia cardiaca

mínima 35 latidos/minuto, frecuencia cardiaca máxima 123 latidos/minuto. La mediana de la hemoglobina fue de 12 g/dL (RIC 10.5-14.0), de creatinina fue de 1.29 g/dL (RIC 1.00-1.75), de potasio fue de 4.46 mEq/L (4.07-4.80), de hemoglobina glucosilada fue del 6.9% (RIC 6.3-7.8), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue del 35% (25-45).

La mediana de ingresos por cualquier causa fue de 4 (RIC 2-9). Del total de los pacientes, 33 (11.5%) murieron dentro del programa de insuficiencia cardiaca institucional. La mortalidad total de esta población durante el seguimiento fue del 9% en pacientes sin diabetes y del 11.5% en diabéticos (p = 0.25), lo que refleja una diferencia no significativa. Se realizó seguimiento durante el 2012 hasta que el paciente falleciera o a la fecha de la finalización del estudio en 2020. **Figura 2**

Cuadro 4. Administración de otros medicamentos en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus

Grupo farmacológico	Frecuencia (%)
Anticoagulantes	104 (36.2)
Inotrópico	24 (8.4)
Antiarrítmico	70 (24.4)
Ácido acetil salicílico	176 (61.3)
Estatinas	245 (85.4)
Hierro parenteral	26 (9.1)

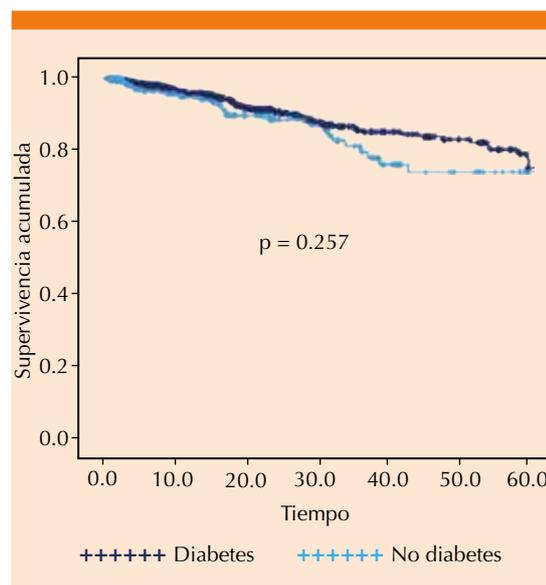


Figura 2. Supervivencia en pacientes con diabetes cardiaca. El estadístico de LogRank define que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas poblaciones.

DISCUSIÓN

La diabetes y la insuficiencia cardiaca pueden aumentar ampliamente la comorbilidad y persisten con una relación bidireccional, es muy difícil separarlas al momento de hablar de cada una de ellas. Los principales hallazgos de este estudio muestran una alta prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 coexistente (20.2%). En comparación con el estudio PARADIGM HF,⁸ en el que había 2903 pacientes diabéticos y con insuficiencia cardiaca (35% de la población), y el estudio CHARM,²⁴ en el que 758 tenían diabetes mellitus asociada (30%), en nuestro estudio se evidencia menor prevalencia de diabetes, probablemente por incluir una menor población y por realizarse en una clínica de referencia de enfermedades cardiovasculares, donde se atienden menos pacientes con diabetes mellitus.

La edad media de nuestros pacientes fue de 66 años, similar a los estudios PARADIGM-HF⁸ y CHARM,²⁴ con media de edad 63 y 64 años, respectivamente, asimismo, predomina el sexo masculino, al igual que en nuestro estudio. La diabetes mellitus es un factor conocido de riesgo de insuficiencia cardiaca, siendo mayor en mujeres (5 veces) que en hombres (2.4 veces), probablemente relacionado con factores genéticos y epigenéticos;^{25,26,27} sin embargo, en una mayor cantidad de estudios con distribución al azar de diabetes mellitus y enfermedad cardiaca hay mayor prevalencia de hombres: Tarantini y su grupo 55.6%, DYNAMIT 54.5%, FACTOR-64 61.5% y DADDY-D 80%.^{28,29}

Según la bibliografía, las principales causas de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus son enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, hipertensión y efectos directos de la hiperglucemia-resistencia a la insulina en el miocardio,²⁹ siendo la cardiopatía isquémica la principal causa de insuficiencia cardiaca en un 58.2%, en comparación con otros estudios

reportados en los que se encuentra cardiopatía isquémica del 43 al 56%. La coexistencia de diabetes mellitus incrementa el riesgo de enfermedad coronaria 4 veces, donde ésta se manifiesta de forma acelerada, difusa, severa y silente, esto se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca posisquémica, debido a que los factores de riesgo tienen un comportamiento diferente en esta población, por ejemplo, el tabaquismo, sedentarismo y dieta no saludable favorecen mayor progresión de la enfermedad aterosclerótica en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos, de igual forma, es más difícil llegar a metas de tratamiento en pacientes diabéticos que en no diabéticos.^{5,29}

Asimismo, se han reportado predictores de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus, como la enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus de larga data, edad mayor, aumento del índice de masa corporal y enfermedad renal crónica.²⁹ En el estudio EMPHASIS-HF los pacientes tenían de manera concomitante hipertensión arterial (67%), infarto de miocardio (51%), fibrilación auricular (30%); por otra parte, el estudio EPHEBUS³⁰ mostró hipertensión arterial (60%) e infarto agudo de miocardio (27%), la mayor carga de comorbilidades puede deberse a un sesgo de selección porque los pacientes pertenecen a un grupo de insuficiencia cardiaca de un centro especializado en el que se atienden pacientes de alta complejidad. Asimismo, la mayor parte de los estudios excluyen a los pacientes con enfermedad renal crónica e incluyen pacientes con tasa de filtración glomerular de 66 a 79 mL/min, diferente a los que ocurrió en el DAPA-HF, en el que los pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/min representaron, en promedio, un 40%, lo que se relaciona con el número de pacientes con enfermedad renal entre los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus de este estudio que fue del 50%.



Desde el punto de vista farmacológico, para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el 78.4% recibía bloqueo del sistema renina angiotensina, el 93.7% recibía betabloqueadores, el 63.8% algún antialdosterónico y el 74.6% algún diurético. En comparación con el estudio CHARM, en el que el 100% recibía bloqueo del sistema renina angiotensina con IECA, el 56% betabloqueadores, el 15% algún antialdosterónico y el 90% algún diurético.²⁴ En el grupo de pacientes del estudio PARADIGM-HF, el 100% recibía bloqueo del sistema renina angiotensina, el 93% betabloqueadores, el 55% algún antialdosterónico y el 80% algún diurético.⁸ En el estudio PIONEER se encontró que en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda descompensada que iniciaron sacubitrilo/valsartán se redujeron de forma significativa las concentraciones de NT-proBNP en comparación con los que recibieron enalapril.^{31,32} En la bibliografía se reporta evidencia de que el bloqueo del sistema renina angiotensina tiene un efecto benéfico en cuanto a la prevención de diabetes mellitus; sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos medicamentos aumentan el riesgo de deterioro de la función renal y de hipercalcemia, por lo que es importante vigilar la creatinina y el potasio de forma seriada en pacientes con diabetes mellitus. Los antialdosterona reducen la muerte y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca de eyección reducida. Los betabloqueadores son efectivos reduciendo todas las causas de muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y diabetes mellitus. A su vez, la ivabradina reduce la hospitalización por insuficiencia cardiaca y mejora la función ventricular. Por su parte, los diuréticos previenen y tratan los síntomas-signos congestivos en insuficiencia cardiaca.²⁹

La información obtenida de nuestro estudio indica que dentro de este grupo de pacientes la terapia medica óptima es importante en el

manejo médico teniendo en cuenta las guías de manejo, con un porcentaje bajo de administración de ARNI (9,8%) y de inhibidores selectivos de corriente If, que puede estar explicado por el tiempo del estudio desde 2012 a 2019; adicionalmente, un menor porcentaje de pacientes con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, probablemente por la gran afectación de la función renal de los pacientes, debido que no se excluyeron pacientes con daño severo de la función renal.

En cuanto al manejo de la diabetes mellitus, en el estudio DECLARE-TIMI, 58 publicado en 2019, la mayoría de los pacientes recibieron metformina, seguida de iSGLT2, luego de sulfonilureas, insulina, iDPP4 y GLP1.^{17,33,34,35} La bibliografía reporta que la metformina es segura en todos los estadios de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, los pacientes de nuestro estudio recibieron este medicamento de forma predominante. A pesar de que los iSGLT2 tuvieron baja prescripción (50 contra 12.9%), los iSGLT2 se recomiendan para el manejo de estos pacientes.²⁹ La baja administración de este medicamento se explica probablemente por el tiempo del estudio en el que se incluyeron pacientes desde 2012 en el que los iSGLT2 no contaban con la evidencia disponible para su prescripción. Los GLP1 y de iDPP4 se prescribieron en frecuencia similar al estudio DECLARE-TIMI 58, estos medicamentos han demostrado un efecto protector cardiovascular o favorable en este grupo de pacientes.²⁶ Las sulfonilureas tienen datos inconsistentes sobre su efecto en la insuficiencia cardiaca, pero se ha reportado aumento de muerte y de riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con la metformina. Las tiazolidinedionas no se recomiendan en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca sintomática por empeoramiento de los síntomas congestivos, lo que es consistente en nuestro estudio, donde ningún paciente estaba recibiendo este medicamento.²⁹ Los resultados

obtenidos indican adecuado apego a las guías de manejo. No se realizó análisis del estilo de vida saludable en estos pacientes, a diferencia de otros estudios.³⁶

En un estudio donde evaluaron *bypass* coronario en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y enfermedad coronaria de dos a tres vasos, se encontró que no había diferencia en la eficacia de la revascularización quirúrgica en pacientes con o sin diabetes mellitus.²⁹ En nuestro estudio se realizó intervención coronaria percutánea en el 32.4% y cirugía de revascularización cardiaca en el 17.8%, diferente a lo que se piensa en los pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, debe aclararse que no se analizaron las características que llevaron a mayor intervención percutánea en los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, no se recolectaron los datos del Syntax, ni la anatomía coronaria porque no formaban parte de los objetivos del estudio. No hubo alteraciones importantes en los datos hemodinámicos, ni electrolitos, se trataron pacientes con hemoglobina glucosilada cercana a la meta en general.

En un metanálisis de 17 estudios se encontró que los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tienen mortalidad del 28%,³⁷ en comparación con nuestro estudio, se evidencia que tuvimos un menor porcentaje, esto puede ser consecuencia de que el estudio se realizó en un centro de enfermedades cardiovasculares, por lo que no se tuvieron en cuenta otras enfermedades.

Las limitaciones del estudio incluyen la realización en un solo centro especializado, lo que puede generar sesgo de selección, asimismo, esta muestra no representa el universo de la población general.

CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus, encontramos una alta carga de comorbilidades con predominio de hipertensión arterial, dislipidemia, infarto de miocardio, enfermedad renal crónica, sobrepeso y obesidad. Del total de los pacientes dentro del programa de insuficiencia cardiaca institucional, el 11.5% murieron. Para el manejo óptimo de la insuficiencia cardiaca tenemos varias alternativas terapéuticas, teniendo en cuenta que en estos pacientes iSGLT2 y ARNI podrían considerarse pilar cuando se tienen pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus, en nuestro estudio fue baja su prescripción, probablemente en relación con el tiempo del estudio, la disponibilidad del medicamento y costos en salud.

REFERENCIAS

1. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol* 2017; 120 (1S): S37-47. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.014.
2. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiu M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40 (1): 7-43. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
3. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3 (2): 136-45. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
4. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz* 2016; 41 (3): 201-7. doi: 10.1007/s00059-016-4415-7.
5. Langford MC. Type 2 diabetes and chronic systolic heart failure: clinical implications. *J Cardiovasc Nurs* 2004; 19 (6 Suppl): S35-44; quiz S45-46. doi: 10.1097/00005082-200411001-00005.
6. Fonarow GC. An approach to heart failure and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96 (4A): 47E-52E. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.005.
7. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (4A): 113B-132B. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.013.



8. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/26754626/>. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
9. Trang A, Aguilar D. Treating disease mechanisms in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14 (6): 445-53. doi: 10.1007/s11897-017-0371-7.
10. Schütt K, Marx N. Diabetes and heart failure: Update 2017. *Herz* 2017; 42 (3): 329-40. doi: 10.1007/s00059-017-4558-1.
11. Thomas MC. Type 2 diabetes and heart failure: challenges and solutions. *Curr Cardiol Rev* 2016; 12 (3): 249-55. doi: 10.2174/1573403x12666160606120254.
12. Insulin signaling and heart failure - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/27034277/>
13. Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, Samman-Tahhan A, Hammadah M, Quyyumi AA, et al. The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): 150-5. doi: 10.2337/dc17-0755.
14. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133 (24): 2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
15. Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 99. doi: 10.1186/s12872-016-0275-6.
16. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/14988288/>
17. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/27790809/>
18. Rationale and design of a randomized trial to test the safety and non-inferiority of canagliflozin in patients with diabetes with chronic heart failure: the CANDLE trial - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/27044332/>
19. von Haehling S, Hasenfuß G, Anker SD. Diabetes and heart failure: sugared words prove bitter. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (13): 1417-9. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.728.
20. Mwita JC, Magafu MGMD, Omech B, Tsima B, Dewhurst MJ, Goepamang M, et al. Undiagnosed and diagnosed diabetes mellitus among hospitalised acute heart failure patients in Botswana. *SAGE Open Med* 2017; 5: 2050312117731473. doi: 10.1177/2050312117731473.
21. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart Br Card Soc* 2015; 101 (14): 1139-48. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307131.
22. Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk. *Circulation* 2014; 130 (18): 1565-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012883.
23. Sharma DC, Asirvatham A, Singh P. Dose modification of antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21 (4): 618-29. doi: 10.4103/ijem.IJEM_442_16.
24. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelsson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29 (11): 1377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.
25. Dhingra R, Vasan RS. Diabetes and the risk of heart failure. *Heart Fail Clin* 2012; 8 (1): 125-33. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.008.
26. Stubnova V, Os I, Grundtvig M, Waldum-Grevbo B. Prevalent diabetes mellitus: mortality and management in norwegian heart failure outpatients. *Cardiology* 2016; 134 (4): 413-22. doi: 10.1159/000444658.
27. Management of comorbid diabetes mellitus and worsening heart failure - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/24938559/>
28. Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5 (8): 605-15.
29. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol Engl* 2020; 73 (5): 404. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
30. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - PubMed [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co:8443/12668699/>
31. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Ambrosy AP, Duffy CI, McCague K, et al. Rationale and design of the comParison Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on ntpRo-bnp in patients stabilized from an acute heart failure

- episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J* 2018; 198: 145-51. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.004.
32. Kramer CK, Ye C, Campbell S, Retnakaran R. Comparison of new glucose-lowering drugs on risk of heart failure in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018; 6 (10): 823-30. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.021.
 33. Nasir S, Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J Cardiol* 2012; 110 (9 Suppl): 50B-57B. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.031.
 34. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2016; 16 (11): 116. doi: 10.1007/s11892-016-0809-4.
 35. O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A, Kang RH, Cooper AJ, Lancki N, 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/jamanetworkopen.2018.6125.
 36. Butler J, Januzzi JL, Rosenstock J. Management of heart failure and type 2 diabetes mellitus: Maximizing complementary drug therapy. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 (8): 1243-62. doi: 10.1111/dom.14042.
 37. Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovas Disord* 2016; 16: 99. doi: 10.1186/s12872-016-0275-6.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

zinolox^{4G}[®]

Moxifloxacino

PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

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

NEUMONÍA¹
BRONQUITIS CRÓNICA¹

La
FLUOROQUINOLONA
DE
4^a
GENERACIÓN²



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

Ver IPP del producto



 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1958



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.5761>

Síndrome de desgaste en médicos residentes en una unidad médica de segundo nivel de atención en la Ciudad de México

Burnout syndrome in medical residents of a second level of care medical unit in Mexico City.

Eduardo Vilchis-Chaparro,¹ Leslie Moranchel-García²

Resumen

OBJETIVO: Identificar el síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital de segundo nivel de atención en la Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, descriptivo, efectuado en noviembre de 2020, que incluyó médicos residentes. El instrumento de medición fue el cuestionario Maslach-Burnout Inventory.

RESULTADOS: Se estudiaron 101 médicos residentes con edad promedio de 29 años. Un 12.9% cumplió criterios de síndrome de desgaste, la especialidad más afectada fue medicina familiar con un 53.8%, seguida de medicina de urgencias con un 38.5%. El eje más afectado fue el de desgaste profesional en residentes de segundo año con un 38.4%.

CONCLUSIONES: El síndrome de desgaste es un problema de salud entre los residentes que se agudiza a medida que avanzan en su grado jerárquico. Las especialidades de medicina familiar y urgencias son las más afectadas. Los residentes de segundo año muestran el mayor nivel de desgaste. Es conveniente iniciar medidas preventivas y educativas que disminuyan este síndrome.

PALABRAS CLAVE: Desgaste profesional; médico residente; despersonalización.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the burnout syndrome in medical residents of a second level care hospital in Mexico City.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, cross-sectional study, done in November 2020, including medical residents. Measurement instrument was Maslach-Burnout Inventory questionnaire.

RESULTS: One hundred and one resident physicians were studied, average age: 29 years; 12.9% met criteria for burnout syndrome, the most affected specialty was family medicine (53.8%), followed by emergency medicine (38.5%). The most affected axis was that of professional burnout in second-year residents with 38.4%.

CONCLUSIONS: Burnout syndrome is a health problem among residents that worsens as they advance in their hierarchical grade. Family medicine and emergency specialties are the most affected. Second year residents show the highest level of burnout. It is convenient to initiate preventive and educational measures that reduce this syndrome.

KEYWORDS: Professional burnout; Medical residents; Depersonalization.

¹ Especialista en Medicina Familiar. Maestro en Ciencias de la Educación. Doctor en Ciencias de la Familia. Doctor en Alta Dirección en Establecimientos de Salud. Centro de Investigación Educativa y Formación Docente Siglo XXI (CIEFD Siglo XXI). Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

² Especialista en Medicina Interna. Subespecialista en Toxicología Clínica. Maestra en Administración de Instituciones de Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Traumatología y Ortopedia Puebla, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

Recibido: 25 de mayo 2021

Aceptado: 11 de agosto 2021

Correspondencia

Eduardo Vilchis Chaparro
lalovilchis@gmail.com
eduardo.vilchisch@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Vilchis-Chaparro E, Moranchel-García L. Síndrome de desgaste en médicos residentes en una unidad médica de segundo nivel de atención en la Ciudad de México. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1001-1011.

ANTECEDENTES

Cualquier actividad laboral en algún momento generará estrés, ya que el individuo inevitablemente está expuesto a diversas situaciones estresantes, que según cómo sean afrontadas determinarán una respuesta individual que puede ser adaptativa, involucrando un aprendizaje o, en el peor de los escenarios, desadaptativa, que traerá desgaste, insatisfacción y despersonalización.¹ Este estrés laboral se ve implicado de manera masiva durante la formación académica de un residente médico, ya que ésta es una etapa en la que se asumen nuevas y grandes responsabilidades, así como desafíos, tanto profesionales como personales.² El término *burnout* fue utilizado para referirse a la forma en que un material fundido puede continuar con la función de transmisión de energía; en castellano *burnout* significa “estar quemado”. Llamado también síndrome de desgaste profesional, psíquico o del quemado.³ Traslapado al papel del profesional de la salud, y en este caso particular, de los médicos residentes, da pauta a un horizonte de riesgos, ya que hace referencia a un malestar, resultado de la combinación de una labor de intensa responsabilidad con disponibilidad y entrega continuamente abierta a las necesidades de los enfermos, lo que desencadena fuertes cargas de estrés e insatisfacción y deficiente calidad de atención hacia el paciente.⁴ El residente que decide ser especialista renuncia al ejercicio de la medicina general y se compromete con la especialidad elegida; desarrollando el aprendizaje de conocimientos, destrezas y valores propios de su rama, por ello, los médicos en formación tienen alta incidencia de enfermedades relacionadas con el estrés laboral, elevadas tasas de depresión, conductas adictivas, somatizaciones y conflictos familiares, asociado con excesivas cargas de trabajo, autoexigencia, inseguridad al futuro laboral y a diversas situaciones, como pueden ser la muerte de pacientes, sobrecarga asistencial o errores médicos, entre otros.⁵ Al inicio se pensaba que solo repercutía en el ám-

bito psicológico, ahora se sabe que afecta en lo social, familiar, institucional, pero sobre todo, en la salud física del profesional.⁶

Es de suma importancia señalar que no todos los trabajadores reaccionan ante el estrés laboral de igual modo, ni un factor que genere estrés en un individuo tiene necesariamente por qué generarlo en otro, o con la misma intensidad.^{7,8} Casi todos los estudios realizados reportan niveles moderados a severos de agotamiento emocional, despersonalización y baja realización; lo que nos lleva a mencionar que éstos son los tres principales componentes de este síndrome.⁹

Agotamiento emocional

El profesional comienza a manifestar respuestas emocionales (actitudes, sentimientos, pensamientos, otras) inadecuadas que pueden volverse crónicas, ya que la energía de los mecanismos de ajuste y adaptación y de los recursos internos se ha debilitado. Generalmente los profesionales deben manejar un estrés que es normal en el área de salud y la forma como se sobreponen a dicho estrés es haciéndose de una armadura de despreocupación, que puede llegar a ser tan fuerte que no le permita involucrarse afectivamente con las personas a las que ayuda.

Despersonalización

Los profesionales van desarrollando lentamente una imagen pobre de las personas que tratan de ayudar, las tratan mal y las hacen sentir que caen mal.

Baja realización

Sensación de ineficacia profesional: sensación de no hacer adecuadamente las tareas y ser incompetente en el trabajo. Los trabajadores se sienten descontentos consigo mismos e insatisfechos con sus resultados laborales.¹⁰



El objetivo de este estudio es resaltar la existencia del síndrome de desgaste junto a otros determinantes reales en la actual práctica médica en México, agravados por la situación social y económica que vive nuestro país y que ameritan no solo un estudio detallado, sino el planteamiento de alternativas de solución apoyadas por el Estado, la institución y las universidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y descriptivo, efectuado en noviembre de 2020, en el que se aplicó el cuestionario *Maslach Burnout Inventory* (MBI) a médicos del Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar núm. 8 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, pertenecientes a las especialidades de medicina familiar, medicina de urgencias y medicina interna, que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos (especialidad, firma de consentimiento informado y sin antecedentes de enfermedades orgánicas, psiquiátricas o ambas ya diagnosticadas). El cuestionario MBI está constituido por 22 ítems en forma de afirmaciones de los sentimientos y actitudes del profesional en su trabajo y hacia los médicos. Su función es diagnosticar quién cumple criterios de síndrome de desgaste y orientar hacia el eje más afectado (**Anexo 1**). Consta de una escala tipo Likert de 7 puntos, donde: 0 = nunca y 6 = diario. Mide los tres aspectos del síndrome de desgaste: agotamiento o cansancio emocional, despersonalización y baja realización personal. Para establecer el diagnóstico de síndrome de desgaste es necesario tener altas puntuaciones en las subescalas de cansancio emocional y despersonalización y bajas en realización personal; para los que no cumplen con estos criterios, solo se considera que muestran algún grado de desgaste. El valor del alfa de Cronbach para este instrumento es de 0.85.¹¹ El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS V22. Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y

proporciones. Este estudio fue autorizado por el comité ético institucional y se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 101 médicos pertenecientes a las especialidades de medicina familiar (63), medicina de urgencias (28) y medicina interna (10). La media de edad de los residentes fue de 29.02 ± 2.72 años. Los valores para la mediana y moda coincidieron en 29 años. Los valores máximo y mínimo fueron de 41 y 24 años, respectivamente. El 85% de los encuestados refirieron una percepción de buen ambiente laboral, el 27.7% refirieron haber sido víctimas de acoso, el 45.5% haber sufrido maltrato, un 25.7% discriminación, nivel de cansancio emocional alto en un 43.5%, nivel de despersonalización alto en un 31.6% y el 34.6% de nivel de realización personal bajo. Del total de los residentes, el 12.9% cumplieron con los criterios de síndrome de desgaste, de éstos, el 53.8% eran de medicina familiar, el 7.7% de medicina interna, el 38.5% de urgencias; mientras que del 87.1% que mostraron algún tipo de desgaste en mayor o menor grado, pero sin cumplir criterios para ser diagnosticados como personal de salud con síndrome de desgaste, el 63% era de medicina familiar, el 10.2% de medicina interna y el 26.1% de la especialidad de urgencias. **Cuadro 1**

Entre las categorías más afectadas con síndrome de desgaste observamos el grupo de 29 a 33 años con un 69.2%, el sexo masculino representó el 53.8%, la especialidad de medicina familiar el 53.8%, el segundo año de residencia un 38.4%, los que habían sufrido acoso el 30.8%, los que habían sufrido maltrato el 61.5%, los que cambiaron de vivienda con motivo de realización de residencia médica representaron el 69.2%. **Cuadro 2**

Con respecto a los rubros más afectados en el componente de cansancio emocional alto anali-

Cuadro 1. Perfil de los médicos residentes (continúa en la siguiente columna)

Característica	Frecuencia (%)
Edad (años)	
24-28	47 (46.5)
29-33	47 (46.5)
34 o más	7 (7)
Grado académico	
R1	40 (39.6)
R2	32 (31.7)
R3	29 (28.7)
Especialidad	
Medicina Familiar	63 (62.4)
Medicina Interna	10 (9.9)
Medicina de Urgencias	28 (27.7)
Sexo	
Femenino	63 (62.4)
Masculino	38 (37.6)
Estado civil	
Soltero	89 (88.1)
Casado/unión libre	12 (11.9)
Satisfacción con la sede	
Sí	93 (92.1)
No	8 (7.9)
Percepción del ambiente laboral	
Buen ambiente	86 (85.1)
Mal ambiente	15 (14.9)
Ha sido víctima de acoso	
Sí	28 (27.7)
No	73 (72.3)
Maltrato	
Sí	46 (45.5)
No	55 (54.5)
Discriminación	
Sí	26 (25.7)
No	75 (74.3)
Cambio de residencia para cursar la especialidad	
Sí	55 (54.5)
No	46 (45.5)

Cuadro 1. Perfil de los médicos residentes (continuación)

Característica	Frecuencia (%)
Horas de sueño a la semana	
Menos de 20 horas	24 (23.8)
Más de 20 horas y menos de 40 horas	72 (71.2)
Más de 40 horas	5 (5)
Horas de esparcimiento a la semana	
Menos de 5 horas	43 (42.6)
Más de 5 horas y menos de 10 horas	52 (51.5)
Más de 10 horas	6 (5.9)
Percepción de autoestima	
Buena	84 (83.2)
Mala	17 (16.8)
Percepción de apoyo por red familiar	
Sí	33 (32.7)
No	68 (67.3)
Nivel de cansancio emocional	
Bajo	32 (31.6)
Moderado	25 (24.7)
Alto	44 (43.5)
Nivel de despersonalización	
Bajo	45 (44.5)
Moderado	24 (23.7)
Alto	32 (31.6)
Nivel de realización personal	
Bajo	35 (34.6)
Moderado	35 (34.6)
Alto	31 (30.6)
Diagnóstico de desgaste	
Sí	13 (12.9)
Algún grado de desgaste	88 (87.1)
No	0

zamos el grupo de 29 a 33 años con un 23.8%, el sexo femenino con un 26.7%, la especialidad de urgencias con el 20.8%, el residente de primer año con un 9.9%, los que habían sufrido acoso con un 15.8%, los que habían sufrido maltrato



Cuadro 2. Síndrome de desgaste o con algún tipo de desgaste y perfil de los médicos residentes

Variable	Con síndrome de desgaste, núm. (%)	Algún tipo de desgaste, núm. (%)
24-28 años	3 (23.1%)	44 (50)
29-33 años	9 (69.2)	38 (43.2)
34 o más años	1 (7.7)	6 (6.7)
Masculino	7 (53.8)	31 (35.2)
Femenino	6 (46.2)	57 (64.8)
Medicina Familiar	7 (53.8)	56 (63)
Medicina Interna	1 (7.7)	9 (10.2)
Urgencias	5 (38.5)	23 (26.1)
R1	4 (30.8)	36 (40.9)
R2	5 (38.4)	27 (30.7)
R3	4 (30)	25 (28.4)
Solteros	11 (84.6)	78 (88.6)
Casados/unión libre	2 (15.4)	10 (11.4)
Satisfechos con la sede	12 (92.3)	81 (92)
No satisfechos con la sede	1 (7.7)	7 (8)
Ambiente laboral bueno	9 (69.2)	77 (87.5)
Ambiente laboral malo	4 (30.8)	11 (12.5)
Percepción de buena autoestima	9 (69.2)	75 (85.2)
Percepción de mala autoestima	4 (30.8)	13 (14.8)
Han sido víctimas de acoso	4 (30.8)	24 (27.3)
No han sido víctimas de acoso	9 (69.2)	64 (72.7)
Han sufrido maltrato	8 (61.5)	38 (43.2)
No han sufrido maltrato	5 (38.5)	50 (56.8)
Han sufrido discriminación	7 (53.8)	19 (21.6)
No han sufrido discriminación	6 (46.2)	69 (78.40)
Cambiaron de vivienda para cursar la residencia	9 (69.2)	46 (52.3)
No cambiaron de vivienda para cursar la residencia	4 (30.8)	42 (47.7)
Duermen menos de 20 horas a la semana	4 (30.8)	20 (22.7)
Duermen más de 20 horas y menos de 40	8 (61.5)	64 (72.7)
Duermen más de 40 horas a la semana	1 (7.7)	4 (4.5)
Esparcimiento menor a 5 horas a la semana	6 (46.2)	37 (42)
Esparcimiento mayor de 5 horas y menor de 10 horas a la semana	7 (53.8)	45 (51.1)
Esparcimiento mayor de 10 horas a la semana	0	6 (6.9)
Apoyo económico por red familiar	7 (53.8)	26 (29.5)
No reciben apoyo económico por red familiar	6 (42.6)	62 (70.5)

con el 25.7%, los que dormían más de 20 horas a la semana un 28.7%. **Cuadro 3**

En relación con las variables más afectadas en el componente de grado de despersonalización alto, observamos el grupo de 29 a 33 años con un 19.8%, el sexo femenino con un 18.8%, la especialidad de medicina familiar con el 15.8%, el residente de primer año con el 11.9% y los que habían sufrido maltrato con un 16.8%. **Cuadro 4**

Por último, en el apartado de grado de realización personal baja identificamos al grupo de 24 a 28 años con un 14.9%, el sexo femenino con un 22.8%, la especialidad de medicina familiar con el 20.8%, el residente de segundo año con un 15.8%, los que habían sufrido acoso con un 9.9%, los que no habían sufrido maltrato con un 20.8%, los que no habían sufrido discriminación con un 24.8%. **Cuadro 5**

Cuadro 3. Cansancio emocional de los médicos residentes

	Cansancio emocional bajo, núm. (%)	Cansancio emocional moderado, núm. (%)	Cansancio emocional alto, núm. (%)
24-28 años	18 (17%)	12 (11.9)	17 (16.8)
29-33 años	12 (11.9)	11 (10.9)	24 (23.8)
34 o más años	34-38 2(2)	2 (2)	3 (3)
Masculino	16 (15.8)	5 (5)	17 (16.8)
Femenino	16 (15.8)	20 (19.8)	27 (26.7)
Medicina Familiar	25 (24.8)	21 (20.8)	17 (16.8)
Medicina Interna	2 (2)	2 (2)	6 (5.9)
Urgencias	5 (5)	2 (2)	21 (20.8)
R1	12 (11.9)	10 (9.9)	10 (9.9)
R2	9 (8.9)	9 (8.9)	7 (6.9)
R3	19 (18.8)	13 (12.9)	12 (11.9)
Satisfechos con la sede	30 (29.7)	23 (22.8)	40 (39.6)
No satisfechos con la sede	2 (2)	2 (2)	4 (4)
Percepción de buena autoestima	32 (31.7)	21 (20.8)	31 (30.7)
Percepción de mala autoestima	0	4 (4)	13 (12.9)
Han sido víctimas de acoso	7 (6.9)	5 (5)	16 (15.8)
No han sido víctimas de acoso	25 (24.8)	20 (19.8)	28 (27.7)
Han sufrido maltrato	9 (8.9)	11 (10.9)	26 (25.7)
No han sufrido maltrato	23 (22.8)	14 (13.9)	18 (17.8)
Han sufrido discriminación	6 (5.9)	4 (4)	16 (15.8)
No han sufrido discriminación	26 (25.7)	21 (20.8)	28 (27.7)
Duermen menos de 20 horas a la semana	5 (5)	5 (5)	14 (13.9)
Duermen más de 20 horas y menos de 40	23 (22.8)	20 (19.8)	29 (28.7)
Duermen más de 40 horas a la semana	4 (4)	0	1 (1)

**Cuadro 4.** Grado de despersonalización de los médicos residentes

	Grado de despersonalización bajo, núm. (%)	Grado de despersonalización moderado, núm. (%)	Grado de despersonalización alto, núm. (%)
24-28 años	23 (22.8)	13 (12.9)	11 (10.9)
29-33 años	17 (16.8)	10 (9.9)	20 (19.8)
34 o más años	5 (5)	1 (1)	1 (1)
Masculino	15 (14.9)	10 (9.9)	13 (12.9)
Femenino	30 (29.7)	14 (13.9)	19 (18.8)
Medicina Familiar	34 (33.7)	13 (12.9)	16 (15.8)
Medicina Interna	6 (5.9)	2 (2)	2 (2)
Urgencias	5 (5)	9 (8.9)	14 (13.9)
R1	20 (19.8)	8 (7.9)	12 (11.9)
R2	12 (11.9)	10 (9.9)	10 (9.9)
R3	13 (12.9)	6 (5.9)	10 (9.9)
Satisfechos con la sede	40 (39.6)	23 (22.8)	30 (29.7)
No satisfechos con la sede	5 (5)	1 (1)	2 (2)
Percepción de buena autoestima	41 (40.6)	20 (19.8)	23 (22.8)
Percepción de mala autoestima	4 (4)	4 (4)	9 (8.9)
Han sufrido maltrato	15 (14.9)	14 (13.9)	17 (16.8)
No han sufrido maltrato	30 (29.7)	10 (9.9)	15 (14.9)

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios de la frecuencia del síndrome de desgaste profesional en el área de la salud y más aún, entre los médicos en formación. En esta investigación se mostró un promedio de edad de 29.02 ± 2.72 años, lo que es concordante con lo reportado y un dato destacable, ya que es bien sabido que edades mayores facilitan la consolidación de una madurez intelectual; sin embargo, el nivel de madurez de cada individuo también está determinado por el contexto sociocultural en el que se desarrolla. De tal forma, consideramos a la edad una variable que nos permite contar con un punto de comparación respecto a la probable madurez cognitiva de los participantes, lo que influye para ser fuente de menor o mayor nivel de estrés en esta población.

Hubo predominio del sexo masculino (53.8%). Estos resultados pueden deberse a que, a diferencia de otros países, en el nuestro aún se está viviendo la transición de género donde en las especialidades que eran consideradas de elección para las mujeres cada vez son más elegidas por hombres. Al final la dinámica interpersonal se ve enriquecida con la presencia de uno y otro sexo y continuará luchando contra su eterno equilibrio de género. Esto se considera una ventaja, ya que la madurez emocional y la sensibilidad de las mujeres combinadas como el utilitarismo y el sentido de competencia por parte de los hombres, en un sistema educativo rígido y áspero, nos permiten observar cuán importante es la dinámica interpersonal del aprendizaje.

En nuestra investigación encontramos que el 100% de los médicos residentes mostraron algún

Cuadro 5. Grado de realización de los médicos residentes

	Realización personal baja, núm. (%)	Realización personal moderada, núm. (%)	Realización personal alta, núm. (%)
24-28 años	15 (14.9)	18 (17.8)	14 (13.9)
29-33 años	18 (17.8)	14 (13.9)	15 (14.9)
34 o más años	2 (2)	3 (3)	25 (2)
Masculino	12 (11.9)	11 (10.9)	15 (14.9)
Femenino	23 (22.8)	24 (23.8)	16 (15.8)
Medicina Familiar	21 (20.8)	21 (20.8)	21 (20.8)
Medicina Interna	2 (2)	6 (5.9)	2 (2)
Urgencias	12 (11.9)	8 (7.9)	8 (7.9)
R1	10 (9.9)	14 (13.9)	16 (15.8)
R2	16 (15.8)	11 (10.9)	5 (5)
R3	9 (8.9)	10 (9.9)	10 (9.9)
Satisfechos con la sede	34 (33.7)	29 (28.7)	30 (29.7)
No satisfechos con la sede	1 (1)	6 (5.9)	1 (1)
Percepción de buena autoestima	26 (25.7)	30 (29.7)	28 (27.7)
Percepción de mala autoestima	9 (8.9)	5 (5)	3 (3)
Han sido víctimas de acoso	10 (9.9)	10 (9.9)	8 (7.9)
No han sido víctimas de acoso	25 (24.8)	25 (24.8)	23 (22.8)
Han sufrido maltrato	10 (9.9)	17 (16.8)	10 (9.9)
No han sufrido maltrato	21 (20.8)	18 (17.8)	21 (20.8)
Han sufrido discriminación	10 (9.9)	8 (7.9)	8 (7.9)
No han sufrido discriminación	25 (24.8)	27 (26.7)	23 (22.8)

grado de desgaste, con nivel alto de cansancio emocional del 43.5%, nivel alto de despersonalización del 31.6% y nivel bajo de realización personal del 34.6% lo que es comparable al estudio de Terrones-Rodríguez y colaboradores (Síndrome de burnout en médicos residentes del Hospital General de Durango, México) donde el cansancio emocional alto representó el 41.3%, la alta despersonalización el 54.3% y la baja realización personal el 41.3%;¹² lo cual contrasta con lo encontrado por Osuna-Paredes en su estudio denominado Prevalencia del síndrome burnout en médicos residentes de la Unidad de Medicina Familiar No. 24 de Tepic, Nayarit, México, donde el cansancio emocional alto representó solamente el 23.8%, la alta desper-

sonalización no se observó y tampoco existió baja realización personal, reportándose una realización intermedia del 11.9%.¹³ Este fenómeno puede explicarse por la gran heterogeneidad que existe en las diferentes unidades médicas de los tres niveles de atención, que pueden mostrar tantas variaciones según la institución (ya sea pública o privada), la zona de influencia (urbana, suburbana o rural), el tipo de región en la que se encuentra la instalación de salud (capital contra los estados del país) y las políticas de gestión de ambientes laborales y académicos tan disímilos hasta el día de hoy.

En cuanto a los médicos que no cumplieron criterios de este síndrome, pero sí mostraron algún



tipo de desgaste, casi la mitad de los residentes de primer año de medicina de urgencias fueron los más afectados en cuanto a los tres componentes del síndrome y en cuanto a especialidad. Esta dimensión es la que más refleja estrés y es de entenderse, porque estos médicos están expuestos a jornadas laborales extenuantes y están obligados no solo a dar los primeros auxilios y atención médica oportuna, sino también a la realización de procedimientos invasivos que implican estrés y desgaste físico; el cansancio es el resultado de intentar abarcar demasiadas cosas y de que los recursos emocionales y físicos estén agotados.

Nuestro estudio relacionó también la existencia de acoso con desgaste, de lo que no existen reportes previos. Es interesante esta relación, ya que encontramos que más del 30% de los residentes que mostraron síndrome de desgaste se han sentido acosados durante algún momento de la residencia, lo que habla que posiblemente este aspecto tan importante no está directamente relacionado con el síndrome de desgaste profesional, pese a la relevancia que toma en nuestro medio. Es de suma importancia visualizar a futuro estudios que investiguen qué relación guarda estrictamente el acoso con el tipo de especialidad médica. Otra variable relacionada fue la existencia de algún tipo de maltrato en personas diagnosticadas con síndrome de desgaste, de lo que tampoco encontramos reportes en estudios similares. Siguiendo dicha línea de investigación encontramos que más del 60% de los médicos con síndrome de desgaste mencionaron haber sufrido maltrato, en el mejor de los casos de tipo verbal, y más del 70% de ellos fueron los residentes de urgencias.

Este dato es sumamente alarmante porque lleva al residente a sentirse infravalorado, humillado y con poca capacidad intelectual en su entorno, volviéndolo víctima de burlas, incluso por parte de los mismos compañeros de grado.

Respecto a la discriminación, más de la mitad se perciben víctimas de ella, lo que repercute de manera directa en el eje de despersonalización y baja realización, ya que al igual que el maltrato, la discriminación contribuye a que los residentes se sientan intimidados, que su desempeño no sea el mismo y que duden de las capacidades que pueden realizar.

Los prolongados turnos de trabajo, las guardias y las exigencias de éstas vuelven a los médicos residentes susceptibles de padecer no solo este síndrome, sino una serie de trastornos que repercuten de manera negativa en la salud. En trabajadores que son sometidos a largas jornadas laborales se hace cada vez mayor la necesidad de conocer a detalle el problema y de esta forma trazar medidas que disminuyan las repercusiones negativas. Está bien documentado que una persona que se encuentra agobiada y desvelada es más propensa a cometer "errores humanos" que, a su vez, se ven reflejados en costos y que repercuten directamente en la institución donde labora. Por lo anterior, este estudio busca puntualizar sobre la relación directa entre las horas que un médico descansa y el síndrome de desgaste y que la falta de sueño es uno de los tantos factores predisponentes no solo de este síndrome, sino de enfermedades a futuro que pueden afectar a esta población, incluidas enfermedades cardiovasculares y del estado de ánimo principalmente.

CONCLUSIONES

El médico residente está obligado a proporcionar atención integral de calidad y continua, esto implica que debe ser capaz y contar con toda una gama de habilidades y conocimientos que a futuro influirán en el aspecto preventivo, diagnóstico y terapéutico de la población. Todo esto no es posible si nos encontramos ante un médico que muestra desgaste profesional, ya que debido a todas las circunstancias que lo rodean,

como la sobrecarga de trabajo, el cansancio, las demandas del entorno y la falta de estrategias para ser apoyado, lo llevarán a un constante riesgo de ejecución de errores. Tener médicos con síndrome de desgaste no refleja un buen sistema de salud, al contrario, solo se hacen notar más sus carencias y debilidades.

Se propone el rediseño de tareas asistenciales, la clarificación en los procesos en la toma de decisiones, mejoría de la supervisión, establecimiento de objetivos y procedimientos específicos y delimitados para cada uno de los roles profesionales de los médicos residentes, así como mejoría de las vías de comunicación, de las condiciones físicas y ergonómicas de trabajo, optimización de los sistemas de incentivos y recompensas, instalaciones de calidad, aulas y equipo necesarios y analizar propuestas de los planes de estudio, mejorando su enfoque para así adaptarlo a la población que tenemos.

Un entorno laboral óptimo se traducirá en una mejor sede, con gente aptamente funcional y con menos errores médicos, lo que se reflejará en el mejor rendimiento de los indicadores de calidad hospitalaria.

Resulta de vital importancia contar con especialistas como psicólogos y psiquiatras que realicen intervenciones psicoterapéuticas oportunas a los casos de síndrome de desgaste encontrados, ayudándolos a incorporarse a sus labores hospitalarias con mejor adaptación, aplicando de forma conjunta las medidas preventivas ya mencionadas y evitar recaídas.

REFERENCIAS

1. Saborío ML, Murillo H. Síndrome de Burnout. *Med Leg Costa Rica* 2015; 32 (1): 119-24.
2. Juárez GA. Síndrome de burnout en población mexicana: Una revisión sistemática. *Rev Salud Mental* 2014; 37 (2): 159-176.
3. Carrillo ER. Síndrome de burnout en la práctica médica. *Med Int Mex* 2012; 28 (6): 579-584.
4. Hernández VCI, Llorens GS, Rodríguez SA. Burnout en personal sanitario: validación de la escala MBI en México. *Fórum Recer U Jaume* 2011; 16 (3): 837-46.
5. Sánchez CJ, Mugártegui SS. Síndrome de agotamiento profesional en los médicos familiares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (4): 428-31.
6. Medina ML. Síndrome de burnout en residentes de Pediatría de un Hospital. *Inv Ed Med* 2017; 6 (23): 160-168.
7. Velásquez PL, Colín PR, González GM. Afrontando la residencia médica: depresión y burnout. *Gac Méd Méx* 2013; 149 (32):183-95.
8. Acosta FM, Aguilera VMA, Pozos RBE, Torres LTM, Parra OL. Vivencias y experiencias de médicos residentes mexicanos durante su primer año de formación académica. *Rev Inv Educ Med* 2017; 6 (23): 169-179. <https://doi.org/10.1016/j.riem.2016.09.012>.
9. Derive S, Casas MML, Obrador VGT, Villa AR, Contreras D. Percepción de maltrato durante la residencia médica en México: medición y análisis bioético. *Rev Investig Educ Med* 2017; 6 (25): 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.riem.2017.04.004>.
10. Antonio-Díaz L, Pablo-Arab J, Núñez C, Robles C, et al. Burnout en médicos residentes de especialidades y subespecialidades: estudio de prevalencia y variables asociadas en un centro universitario. *Rev de Ciencias Médicas* 2017; 42 (2): 27-33.
11. Hernández VC. El síndrome de desgaste profesional Burnout en médicos mexicanos. *Rev Fac Med UNAM* 2008; 51 (1): 72-78.
12. Terrones-Rodríguez JF, Cisneros-Pérez V, Arreola-Rocha JJ. Síndrome de burnout en médicos residentes del Hospital General de Durango, México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (2): 242-248.
13. Osuna PMK, Medina CL, Romero PJJ, Álvarez AM. Prevalencia del síndrome Burnout en médicos residentes de la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 24 de Tepic, Nayarit, México. *Aten Fam* 2009; 16 (2): 24-27.



ANEXO

Anexo 1. Instrumento *Maslach Burnout Inventory* (MBI) validado en médicos mexicanos

Cuestionario *Maslach Burnout Inventory*

A continuación, encontrará una serie de enunciados acerca de su trabajo y de sus sentimientos en él. Los resultados de este cuestionario son estrictamente confidenciales. Su objeto es contribuir al conocimiento de las condiciones de su trabajo y mejora de éste. A cada una de las frases debe responder expresando la frecuencia con que tiene ese sentimiento, poniendo el número que considere más adecuado. Utilice la siguiente tabla de respuestas.

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Una vez al año o menos	Una vez al mes o menos	Algunas veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	Diario

1	EE	Debido a mi trabajo me siento emocionalmente agotado
2	EE	Al final de la jornada me siento agotado
3	EE	Me encuentro cansado cuando me levanto por las mañanas y tengo que enfrentarme a otro día de trabajo
4	PA	Puedo entender con facilidad lo que piensan mis pacientes
5	D	Creo que trato a algunos pacientes como si fueran objetos
6	EE	Trabajar con pacientes todos los días es una tensión para mí
7	PA	Siento que trato con mucha eficacia los problemas de mis pacientes
8	EE	Siento que mi trabajo me está desgastando
9	PA	Siento que mediante mi trabajo estoy influyendo positivamente en la vida de otros
10	D	Creo que tengo un comportamiento más insensible con la gente desde que hago este trabajo
11	D	Me preocupa que este trabajo me esté endureciendo emocionalmente
12	PA	Me siento con mucha energía en mi trabajo
13	EE	Me siento frustrado en mi trabajo
14	EE	Siento que estoy demasiado tiempo en mi trabajo
15	D	Realmente no me importa lo que les ocurrirá a algunos de los pacientes a los que tengo que atender
16	EE	Trabajar en contacto directo con los pacientes me produce bastante estrés
17	PA	Tengo facilidad para crear una atmósfera relajada a mis pacientes
18	PA	Me encuentro animado después de trabajar junto con los pacientes
19	PA	He realizado muchas cosas que merece la pena en este trabajo
20	EE	En el trabajo siento que estoy al límite de mis posibilidades
21	PA	Siento que sé tratar de forma adecuada los problemas emocionales en el trabajo
22	D	Siento que los pacientes me culpan de algunos de sus problemas



Viravir

Sensación **que alivia**

**Reduce significativamente
la intensidad del dolor
neuropático** causado por:

1

**Neuropatía diabética
periférica**

2

Neuralgia postherpética

3

Radiculopatías

4

Fibromialgia

**Dosis
75 a 300 mg**

Viravir

2

**VECES
AL DÍA**

**ACORDE
A RESPUESTA
Y TOLERANCIA**

Revisar IPP:



VIRA-A01-17
NO. DE ENTRADA: 173300202C5643

ALTIA®

Senosiain®

Caracterización de pacientes con anemia de células falciformes en Medellín, Colombia

Characterization of patients with sickle cell anemia in Medellin, Colombia.

Lina María Martínez-Sánchez,¹ Juan Diego Villegas-Alzate,² Laura Herrera-Almanza,² María Antonia Correa-Saavedra,² Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas,³ Alejandro Hernández-Martínez,² Mabel Dahiana Roldán-Tabares,² Daniela Vergara-Yanez²

Resumen

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, realizado de enero de 2013 a diciembre de 2017, que incluyó pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes. Para el análisis de las variables cualitativas se usaron frecuencias relativas y absolutas, mientras que para las cuantitativas con distribución normal se usaron promedio, mediana, media y desviación estándar y para aquellas con distribución no normal, mediana y rangos intercuartílicos.

RESULTADOS: Se incluyeron 74 pacientes con anemia de células falciformes, con mediana de edad al momento del diagnóstico de 3 años, predominó el sexo masculino con un 56.8% (n = 42); respecto al régimen de salud el 59.5% (n = 44) pertenecía al contributivo, seguido del subsidiado con un 25.7% (n = 19). En cuanto a las manifestaciones clínicas el 66.2% manifestó un evento vaso-oclusivo, hemólisis crónica o ambas.

CONCLUSIONES: Se evidenció que los eventos vaso-oclusivos y la anemia moderada fueron predominantes, lo que es de gran importancia para los profesionales de la salud, porque de estos eventos deriva la mayor parte de las complicaciones infecciosas y no infecciosas de los pacientes, así como los requerimientos hemodinámicos al momento de iniciar el manejo terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Anemia de células falciformes; células sanguíneas; hematología; hemólisis.

Abstract

OBJECTIVE: To characterize patients with a diagnosis of sickle cell anemia in a highly complex health institution in the metropolitan area of Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, observational study done from January 2013 to December 2017 including patients with a diagnosis of sickle cell anemia. For the analysis, relative and absolute frequencies were used for qualitative variables, while average, median, mean and standard deviation were used for quantitative variables with normal distribution and median and interquartile ranges for those with non-normal distribution.

RESULTS: Seventy-four patients with sickle cell anemia were included, with a median age at the time of diagnosis of 3 years, male sex predominated with 56.8% (n = 42). Regarding the health regime, 59.5% (n = 44) belonged to the contributory system, followed by the subsidized plan with 25.7% (n = 19). Regarding the clinical manifestations, 66.2% presented a vaso-occlusive events and/or chronic hemolysis.

CONCLUSIONS: Vaso-occlusive events and moderate anemia were predominant in this study, which is of great importance for health professionals, because from these

¹ MSc, especialista en Hematología, Investigador Senior Minciencias, Colombia. Docente titular. Grupo de Investigación en Salud Clínica y Quirúrgica, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

² Grupo de Investigación en Medicina Interna.

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

³ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Recibido: 12 de julio 2021

Aceptado: 28 de noviembre 2021

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Sánchez LM, Villegas-Alzate JD, Herrera-Almanza L, Correa-Saavedra MA, Gálvez-Cárdenas KM, Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Vergara-Yanez D. Caracterización de pacientes con anemia de células falciformes en Medellín, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1012-1018.



events derive non-infectious and infectious complications of the patients, as well as the hemodynamic requirements when establishing therapeutic management.

KEYWORDS: Sickle cell anemia; Blood cells; Hematology; Hemolysis.

ANTECEDENTES

La anemia de células falciformes es la hemoglobinopatía más importante en todo el mundo en términos de frecuencia y efecto social, recientemente reconocida como un problema de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Es un trastorno monogénico autosómico recesivo, con daño multisistémico, morbilidad y mortalidad altas y elevada prevalencia en algunas regiones de África, Asia y América.^{1,2,3}

En Estados Unidos el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimó que la anemia de células falciformes afecta a aproximadamente 100,000 estadounidenses;⁴ ocurre en 1 de cada 365 nacimientos afroamericanos y aproximadamente 1 de cada 16,300 nacimientos hispanoamericanos.^{4,5} Además, se estima que 1 de cada 13 bebés afroamericanos nace con el rasgo drepanocítico.^{4,5} Dos tercios de los nacimientos de pacientes con anemia de células falciformes ocurren en África subsahariana, donde la malaria es endémica.⁶ Sin embargo, debido a la migración poblacional, un número considerable de niños con este diagnóstico están naciendo en países donde previamente la anemia de células falciformes se consideraba rara (por ejemplo, el norte y el oeste de Europa).⁶

Desde el punto de vista molecular, es una hemoglobinopatía hereditaria causada por una sola sustitución de aminoácidos en el sexto residuo

de la subunidad beta (β)-globina (p. Glu6Val), que desencadena la producción de hemoglobina S (HbS).^{1,7,8}

En términos clínicos, la enfermedad se caracteriza por una lesión vascular progresiva que ocurre en respuesta a la anemia hemolítica en curso, vaso-oclusión y posterior lesión por isquemia-reperfusión.^{9,10} Los eventos isquémicos subclínicos que comienzan en la primera infancia pueden no reconocerse hasta que la disfunción orgánica o el daño tisular permanente haya ocurrido más adelante en la vida.⁹ A medida que quienes cursan con esta enfermedad envejecen, corren más riesgo de padecer afecciones comórbidas que no se habían visto previamente o que eran raras en esta población de pacientes.^{3,10} Por ejemplo, el dolor crónico, la diabetes mellitus, la obesidad y la enfermedad renal en etapa terminal en la anemia de células falciformes se ven con más frecuencia ahora que en el siglo XX.¹⁰

El diagnóstico se basa en el análisis de la hemoglobina.¹¹ Por lo general, este análisis incluye la electroforesis o cromatografía de proteínas, que son técnicas costo-efectivas y ampliamente disponibles en todo el mundo; sin embargo, la espectrometría de masas y el análisis de ADN se utilizan cada vez más.^{11,12}

Debido a que la anemia de células falciformes es una enfermedad vigente en la actualidad y más para un país como Colombia, que está

altamente influenciado por el influjo genético proveniente de África subsahariana, el objetivo de este estudio fue caracterizar a los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, que incluyó pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, de enero de 2013 a diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron: paciente con diagnóstico confirmado de anemia de células falciformes mediante electroforesis de hemoglobina y cuadro hemático. Se excluyeron los pacientes con malignidades hematológicas y aquéllos con historias que no contaran con las variables necesarias para el cumplimiento de los objetivos del estudio.

La fuente de información fue secundaria, a través de las historias clínicas. La unidad de análisis fueron los pacientes con diagnóstico establecido de anemia de células falciformes. Para la recolección de la información se utilizó un formulario diseñado por el grupo de investigación, donde se reunieron las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de modo que fuera posible dar respuesta a los objetivos del estudio. La información recolectada se almacenó en una base de datos diseñada por los investigadores para dicho fin; se hicieron revisiones periódicas del diligenciamiento de la base de datos para así reducir los posibles errores.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS versión 24; se usaron frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, mientras que promedio, mediana, media y desviación estándar para las cuantitativas con distribución normal; mediana y rangos

intercuartílicos para aquéllas con distribución no normal.

Esta investigación se clasificó sin riesgo según la resolución 0008430 del Ministerio de Salud de Colombia y contó con la aprobación del Comité de Ética de las instituciones participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron 74 pacientes con anemia de células falciformes, con mediana de edad al momento del diagnóstico de 3 años (intervalo: 1-6), 29 pacientes no tenían la edad al momento del diagnóstico, debido a que eran remitidos de otras instituciones de salud; sin embargo, contaban con los demás datos clínicos de la enfermedad y por esto se incluyeron en el estudio. Predominó el sexo masculino en 42/74; respecto al régimen de salud 44/74 pertenecían al contributivo, seguido del subsidiado en 19/74, especial en 7/74 y los demás pacientes no contaban con la información (n = 3). **Cuadro 1**

En las historias clínicas solo se encontró el reporte del genotipo de la hemoglobina en 17/74 pacientes, de éstos, 8 tenían genotipo HbSC heterocigoto, 6 genotipo HbSS homocigoto y 2 genotipo HbSB, seguido del HbAs en un paciente.

Todos los pacientes tenían diagnóstico de anemia de células falciformes, pero los pacientes que no tenían la información acerca de la electroforesis

Cuadro 1. Características generales relacionadas con anemia de células falciformes

Característica*	Núm. (%)
Raza negra	16 (21.6)
Antecedente familiar de anemia falciforme	35 (47.3)
Antecedente personal de betatalasemia	2 (2.7)

* No son excluyentes.



de hemoglobina que soporta el diagnóstico era debido a que venían remitidos de otras instituciones ya con el diagnóstico, pero en sus historias clínicas no estaba reportada la electroforesis.

En relación con las medidas terapéuticas el 51/74 recibían hidroxiurea, 41/74 opioides; solo 14/74 habían recibido transfusiones en el último año, con mediana de unidades de 2 (intervalo: 1-3).

Los 74 pacientes requirieron asistir a consulta de urgencias durante el periodo de estudio, la mediana de consultas fue de 3, con RIQ de 1-9. El 97.2% (n = 72) de los pacientes tenía reporte de hospitalización en la historia clínica, debido a las complicaciones de la enfermedad durante el periodo de estudio.

Respecto a los antecedentes infecciosos durante las hospitalizaciones, el principal agente etiológico identificado fue *Mycoplasma pneumoniae* en un 66.6%, seguido de citomegalovirus, virus de la influenza, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* sp, todos con un 8.3%. **Cuadro 2**

Los pacientes con anemia falciforme tenían registro en la historia de complicaciones aso-

Cuadro 2. Antecedentes inmunológicos e infectocontagiosos

Antecedente	Núm. (%)
Inmunológico*	
Vacuna meningococo	28 (37.8)
Vacuna influenza	16 (21.6)
Infeccioso por sistemas*	
Nervioso	5 (6.8)
Respiratorio	31 (41.9)
Gastrointestinal	7 (9.5)
Genitourinario	2 (2.7)
Osteomuscular	5 (6.8)
Piel y faneras	2 (2.7)

* No son excluyentes.

ciadas con la enfermedad, las principales fueron el evento vaso-oclusivo y la hemólisis crónica, ambos en un 66.2% y solo 2.7% asplenia funcional. **Cuadro 3**

En cuanto a la gravedad de la anemia, en 41/74 pacientes la enfermedad era moderada, seguida de la severa en 16/4 y solo 17/74 mostraron anemia leve. El tipo de anemia predominante fue macrocítica normocrómica heterogénea. **Cuadro 4**

Respecto a los hallazgos en el extendido de sangre periférica el tipo de alteración morfológica predominante fueron los drepanocitos en 35.1% (n = 26) seguidos de los macrocitos y dianocitos, ambos en un 27% (n = 20).

DISCUSIÓN

Respecto a la edad al momento del diagnóstico, en el estudio realizado por Cesar y su grupo¹³ en

Cuadro 3. Otras complicaciones asociadas con la enfermedad

Tipo de complicación*	Núm. (%)
Hepatobiliares	23 (31.1)
Vasculares	17 (23)
Pulmonares	17 (23)
Neurológicas	16 (21.6)
Cardiacas	11 (14.9)
Renales	7 (9.5)
Disfunción multiorgánica	3 (4)
Infecciosas	
Bacteriemia	3 (4)
Gastroenteritis	2 (2.7)
Mononucleosis	1 (1.3)
Neumonía	20 (27)
Sinusitis	1 (1.3)
Priapismo	3 (4)
Osteonecrosis	12 (16.2)

* No son excluyentes.

Cuadro 4. Valores del cuadro hemático de los pacientes con anemia falciforme

Variable	Mediana	RIQ
Hemoglobina (g/dL)	8.3	7.4-9.8
Hematócrito (%)	24.7	21.1-30
Volumen corpuscular medio (fL)	94	85.2-106
Hemoglobina corpuscular media (pg)	29	25.8-35
Concentración media hemoglobina corpuscular (g/dL)	33.5	32.6-34
ADE (%)	24	20-26.5
Plaquetas 10 ³ /μL	402	310-476
Leucocitos 10 ³ /μL	12	9-15
Neutrófilos 10 ³ /μL	5	4-7
Neutrófilo (%)	58	50-67.4
Eosinófilos 10 ³ /μL	0.1	0.1-0.3
Eosinófilos (%)	1	0.65-4.5
Basófilos 10 ³ /μL	0.1	0.0-0.1
Basófilos (%)	0.1	0.05-0.15
Linfocitos 10 ³ /μL	3	2-4
Linfocitos (%)	31	19.9-39.2
Monocitos 10 ³ /μL	1	0.9-1
Monocitos (%)	7	5.3-9.1

población brasileña fue de 2 años, dato comparable con el de este estudio, en el que para esta variable el dato fue de 3 años.

En este estudio se incluyeron 74 pacientes con predominio del sexo masculino (56.8%), dato similar al reportado por Badawy y colaboradores,¹⁴ en el que el 59% (n = 20) eran de este sexo, mientras que respecto a la raza, Badawy y su grupo¹⁴ reportaron un 91% (n = 31) y en este estudio solo un 21.6% (n = 16) era de raza negra; en la investigación realizada por Cesar y su grupo¹³ reportaron un 10.6% (n = 13) de pacientes de raza negra. Por su parte, Zavala y colaboradores¹⁵ reportaron un 56.5% para el sexo masculino. Rosales y su grupo¹⁶ reportaron un 7.2% de raza negra y un 62.3% de sexo masculino.

Respecto a los antecedentes de inmunización, el 37.8% habían recibido la vacuna contra el

meningococo y el 21.6% contra influenza; en el estudio de Rosales y colaboradores,¹⁶ el 68.1 y 1.4% había recibido estas vacunas respectivamente.

En el estudio realizado por Zavala y colaboradores¹⁵ reportaron que el 75% tenía antecedente familiar de anemia falciforme, mientras que en este estudio se reportó para esta misma variable en el 47.3%. Rosales y su grupo¹⁶ reportaron para esta misma variable un 71.6%.

En un estudio Badawy y su grupo¹⁴ reportaron los genotipos HbSS, HbSC y HbSB con 85.3% (n = 29), 8.8% (n = 3) y 5.9% (n = 2), respectivamente; en cambio, en este estudio solo se encontró el reporte del genotipo de la hemoglobina en el 22.9% (n = 17) de los pacientes, de éstos el 10.8% (n = 8) tenían genotipo HbSC heterocigoto, el 8.1% (n = 6) genotipo HbSS ho-



mocigoto y genotipo HbSB 2.7% (n = 2), seguido del HbAs en un 1.3% (n = 1).

En relación con las medidas terapéuticas, el 68.9% (n = 51) recibía hidroxiurea y el 55.4% (n = 41) opioides, datos que difieren con el estudio realizado por Badawy y su grupo,¹⁴ en el que el 100% (n = 34) tenía indicación terapéutica de hidroxiurea. El tratamiento con hidroxiurea ha mostrado buenos resultados, ya que disminuye la frecuencia de crisis oclusivas o dolorosas, lo que lleva a la disminución de la necesidad de transfusión; en los países de bajos recursos este tratamiento aún requiere más estudios.¹⁷

Badawy y colaboradores¹⁴ reportaron una mediana de 8 hospitalizaciones y RIQ de 6-9 y a sala de emergencias una mediana de 7 y RIQ de 5-9; en comparación con este estudio, en el que todos los pacientes (n = 74) requirieron asistir a consulta de urgencias, con mediana de 3 y RIQ de 1-9, donde el 97.2% (n = 72) de los pacientes tenía reporte de hospitalización por complicaciones propias de la enfermedad. Lo anterior contrasta con el estudio de Rosales y colaboradores,¹⁶ que reportó hospitalización del 64.7% de la población incluida en su estudio.

El evento vaso-oclusivo y la hemólisis fueron las principales complicaciones reportadas en este estudio, ambas con un 66.2%, Rosales y su grupo¹⁶ reportaron un 64.4 y 21.9% para evento vaso-oclusivo y hemólisis crónica, respectivamente. La posible razón por la que en este estudio hubo un porcentaje mayor de estas complicaciones, en especial para la hemólisis, es que se incluyen la hemólisis crónica, como las crisis agudas de hemólisis, mientras que en los demás estudios se hace la distinción entre crisis y hemólisis crónica.

Respecto a otras complicaciones, en la actual investigación se reportaron hepatobiliares, pulmonares y cardíacas en un 31.1, 23 y 14.9%,

respectivamente. Pila y su grupo¹⁸ realizaron un estudio comparativo entre población cubana y santalucense en el que reportaron un 7 y 9% de complicaciones cardíacas, respectivamente y un 7 y 5% de hepatobiliares, respectivamente, mientras que para las pulmonares reportaron un 4% en ambas poblaciones.

En cuanto a las complicaciones, el trabajo realizado por Cesar y su grupo¹³ reportó priapismo en un 23% de los pacientes, en comparación con el 4% del presente estudio.

En este estudio se reportó que la severidad de la anemia fue moderada en el 64% (n = 41) de los pacientes, seguida de la severa con un 23.4% (n = 15), mientras que Cesar y su grupo¹³ reportaron una severidad media, intermedia y severa en un 57.5, 33.5 y 9%, respectivamente.

CONCLUSIONES

La anemia de células falciformes se ha posicionado como una enfermedad de alto impacto en el mundo, siendo un problema de salud pública, puesto que sus índices de mortalidad y morbilidad se han incrementado con los años. Este trabajo establece un precedente para que las características de los pacientes con esta hemoglobinopatía sean manejadas de manera más adecuada para realizar un diagnóstico oportuno y a partir de esto establecer un tratamiento certero y efectivo. Al tener en cuenta la fisiopatología de la enfermedad, se evidenció que los eventos vaso-oclusivos y la manifestación de anemia moderada fueron predominantes, lo que es de gran importancia para los profesionales de la salud, porque de estos eventos derivan la mayor parte de las complicaciones infecciosas y no infecciosas de los pacientes, así como los requerimientos hemodinámicos al momento de iniciar el manejo terapéutico. Asimismo, se logró evidenciar que en nuestra población hay mayor número de complicaciones, ingreso a urgencias y necesidad de hospitaliza-

ción en comparación con estudios similares, lo que lleva a cuestionar la efectividad del diagnóstico oportuno, seguimiento y tratamiento en esta región. Por tanto, caracterizar tantas variables sociodemográficas por la influencia migratoria que tiene la enfermedad, así como las variables clínicas es clave en el manejo adecuado de la anemia falciforme, lo que es decisivo para que el personal de salud evite o, en su defecto, maneje las diversas complicaciones y manifestaciones clínicas provocadas por esta enfermedad y de esta manera se reduzca la mortalidad y morbilidad que trae consigo.

REFERENCIAS

- Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sick cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2019; 14 (7): 1051-1064. doi:10.1007/s11739-019-02160-x.
- Zúñiga C P, Martínez G C, González R LM, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente [Sickle cell disease: A diagnosis to keep in mind]. *Rev Chil Pediatr* 2018; 89 (4): 525-529. doi:10.4067/S0370-41062018005000604.
- Salinas-Cisneros G, Thein SL. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. *Front Physiol* 2020; 11: 435. doi: 10.3389/fphys.2020.00435.
- Alratty S, Baghdan D, Haddad RY, Compton AA, et al. Sick cell disease; An overview of the disease and its systemic effects. *Dis Mon* 2018; 64 (6): 283-289. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.12.003.
- Risoluti R, Caprari P, Gullifa G, Massimi S, Sorrentino F, Maffei L, et al. Innovative screening test for the early detection of sickle cell anemia. *Talanta* 2020; 219: 121243. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121243.
- Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sick cell disease in the older adult. *Pathology* 2017; 49 (1): 1-9. doi: 10.1016/j.pathol.2016.10.002.
- Tisdale JF, Thein SL, Eaton WA. Treating sickle cell anemia. *Science* 2020; 367 (6483): 1198-1199. doi: 10.1126/science.aba3827.
- Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 2020; 130 (3): 1062-1072. doi: 10.1172/JCI133639.
- Hoppe C, Neumayr L. Sick cell disease: monitoring, current treatment, and therapeutics under development. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 355-371. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.014.
- Ballas SK, Darbari DS. Review/overview of pain in sickle cell disease. *Complement Ther Med* 2020; 49: 102327. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102327.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick-cell disease. *Lancet* 2010; 376 (9757): 2018-2031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- Risoluti R, Caprari P, Gullifa G, Massimi S, Sorrentino F, Maffei L, et al. Innovative screening test for the early detection of sickle cell anemia. *Talanta* 2020; 219: 121243. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121243.
- Cesar P, Dhyani A, Schwade LA, Acordi P, Albuquerque C, Nina R, et al. Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12 (4): 204-10. doi 10.1016/j.hemonc.2019.04.002.
- Badawy SM, Barrera L, Cai S, Thompson AA. Association between Participants' characteristics, patient-reported outcomes, and clinical outcomes in youth with sickle cell disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 8296139. doi: 10.1155/2018/8296139.
- Zavala G, Viera W, Castillo G, Mejía G, Bustillo P, Fajardo E, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de San Juan, Yoro. *Rev Fac Cienc Méd* 2014; 11 (1): 17-25.
- Rosales-Sánchez A, Fu-Carrasco L, López-Urquía R. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con enfermedad de células falciformes atendidos en el bloque materno infantil del hospital escuela. *Rev Med Post Unah* 2001; 6 (3): 311-19.
- González G, Salmon S. Hidroxiurea en el tratamiento de niños y adolescentes con drepanocitosis. *Medisan* 2012; 16 (6): 881-87.
- Pila R, Osbert G, Herere R, Tamakloe K. Anemia de células falciformes. Estudio comparativo en Cuba y Santa Lucía. *AMC* 2002; 6 (Suppl 1): 688-98.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4540>

Medicina herbolaria como causa de hepatotoxicidad. Mitos y realidades

Herbalist medicine as cause of hepatotoxicity. Myths and realities.

María José Ortega-Chavarría,¹ Raúl Mellado-Orellana,¹ Cesar Augusto Vega-López,² Mónica Valdivia-Balbuena,³ Víctor Huggo Córdova-Pluma⁴

Resumen

Los productos herbolarios son de uso frecuente con fines terapéuticos en nuestro país. El análisis de varias publicaciones revela el consumo de docena de diferentes hierbas y productos herbales para diferentes fines estando asociados con toxicidad hepática; sin embargo, muchos aspectos limitan la atribución de causalidad y la incidencia precisa. La medicina tradicional en México resume algunos de los mecanismos y efectos adversos de las principales plantas herbales comúnmente utilizadas. Existen problemas regulatorios para su consumo con fines terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Hierbas; medicina tradicional; México.

Abstract

The herbalist products are frequently used for therapeutic purposes in our country. The analysis of several publications reveals the use of dozens of different herbs and herbal products purposes being associated to hepatic toxicity; however, many aspects limit the attribution of causation and the precise incidence. Traditional medicine in Mexico resumes some of the mechanisms and adverse effects of the main herbal plants commonly used. There are regulatory problems for their intake for therapeutic purposes.

KEYWORDS: Herbal; Traditional medicine; Mexico.

¹ Residente de Medicina Interna. Curso de la Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Coordinador del departamento de Medicina Interna.

³ Jefe de hospitalización. Medicina interna, Gastroenterología y Endoscopia. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁴ Secretario del Consejo Nacional de Medicina Interna.

Recibido: 17 de julio 2020

Aceptado: 5 de diciembre 2020

Correspondencia

Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ortega-Chavarría MJ, Mellado-Orellana R, Vega-López CA, Valdivia-Balbuena M, Córdova-Pluma VH. Medicina herbolaria como causa de hepatotoxicidad. Mitos y realidades. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1019-1024.

ANTECEDENTES

La herbolaria es la aplicación de la botánica a la medicina, los remedios herbolarios son productos terapéuticos y alimentos hechos de hojas, semillas, flores y raíces de plantas o de extractos de éstas.¹ Durante el transcurso de la historia el uso de éstos ha sido un elemento importante en el tratamiento de varias enfermedades, México es el segundo país, después de China, con 4500 especies registradas.^{2,3} La verdadera prevalencia del uso de hierbas se desconoce, las tasas varían significativamente en los diferentes estudios y un gran número de pacientes no mencionan su consumo, el uso de estos remedios ha aumentado mundialmente en los últimos años, teniendo diferentes presentaciones y preparaciones; en países en vías de desarrollo el uso de hierbas crudas es frecuente, lo que hace más fácil su uso y distribución.^{4,5}

En México el mayor consumo de la medicina herbal está concentrado en comunidades indígenas, principalmente en Nuevo León, Oaxaca, Veracruz, Yucatán y Chiapas, aunque hay pocos estudios que determinen la distribución exacta de plantas medicinales.⁶ Ankli y su grupo realizaron un estudio de campo en la Península Maya de Yucatán en el que se evaluaron 48 especies de plantas medicinales usando varios ensayos biológicos y es uno de los primeros estudios en los que se obtuvo información de las propiedades fitoquímicas y farmacológicas activas.⁷ Estrada y colaboradores realizaron otro estudio en el que se recolectaron 163 especies de plantas medicinales utilizadas en la zona sur de Nuevo León, registrando 235 usos medicinales diferentes;⁸ en otro estudio de campo en una comunidad de 400 personas en Paloma Alta, Oaxaca, se evidenció que la medicina mazateca es bastante popular, se registró información detallada de las especies utilizadas, siendo 82 de relevancia con fines medicinales; las 4 especies mencionadas con más frecuencia son: *Cestrum nocturnum*, *Psidium*

guajava, *Aristolochia odoratissima* y *Zingiber officinale*; la automedicación es la primera medida de tratamiento.⁹ Las afecciones dermatológicas y gastrointestinales son los problemas médicos citados con más frecuencia.⁶

LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR HERBOLARIA

Descripción general

La lesión hepática causada por productos a base de hierbas es un tema importante pero poco considerado, hay una tendencia incrementada al uso de productos y suplementos herbolarios no solo para causas médicas, sino también para control de peso y fisicoculturismo, siendo un negocio lucrativo. La lesión hepática inducida por herbolaria es una complicación rara que muestra varias características similares a la enfermedad hepática inducida por fármacos, la mayor parte de la información de la hepatotoxicidad surge de estudios de enfermedad hepática inducida por fármacos. La creencia de que los productos herbolarios son inofensivos y representan medios más “naturales” de manejo o prevención de enfermedades es errónea, hay que tener presente que las normas son menos estrictas que las de los medicamentos convencionales y en muchos casos se desconocen los efectos adversos, así como la dosis a la que ocurren, siendo más accesible su salida al mercado, así como su venta sin receta médica.¹⁰ La mayor parte de la información se extrapola de Estados Unidos, donde la incidencia estimada de lesión hepática inducida por herbolaria ha aumentado casi tres veces en la última década; no obstante, esos datos no están documentados en población mexicana.¹¹

Clasificación

La lesión hepática inducida por herbolaria representa la segunda causa más frecuente de enfermedad hepática inducida por fármacos en



países occidentales; en México no se cuenta con una adecuada clasificación de las hierbas medicinales, a pesar de esfuerzos para estandarizar los productos herbolarios. En 1986 se creó un diccionario de medicina tradicional mexicana por la unidad de investigación en medicina tradicional y desarrollo de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y actualmente se cuenta con una biblioteca digital de medicina tradicional mexicana creada por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en donde se hace referencia a siete productos herbolarios relacionados con hepatotoxicidad: *Scoparia dulcis* L. (*maidenhair*), *Citrus aurantium* L. (*citrus naranja*), *Prunus persica* L. (melocotón), *Rosmarinus officinalis* L. (romero), *Equisetum hyemale* L. (cola de caballo), *Tilia mexicana Schlechtendal* (tilia) y *Morus alba* L. (morera blanca), la mayor parte de estos productos son utilizados por la población mexicana a libre demanda.¹²

Factores de riesgo y curso clínico

Aunque al momento se cuenta con información limitada, se consideran los componentes de las hierbas y sus efectos secundarios, los productos químicos utilizados en el cultivo, factores del medio ambiente, la contaminación por metales pesados como plomo, mercurio o arsénico y otros productos que en ocasiones son añadidos para producir el efecto deseado son factores de riesgo, siendo importante la posible contaminación con bacterias, hongos o ambos. Las condiciones relacionadas con el huésped, como el consumo de café, alcohol y la dieta que son factores modificables y no modificables, como la edad y el sexo, también se ven implicados. La evidencia refleja que la lesión hepática inducida por herbolaria es mayor en pacientes jóvenes sin comorbilidades cuando se hace uso de suplementos a base de hierbas para fisicoculturismo, en tanto, cuando los fines son otros, la población más afectada se centra

en mujeres y adultos con alguna comorbilidad (diabetes mellitus, enfermedades neurológicas, cardíacas, pulmonares o gastrointestinales).¹³ El diagnóstico de lesión hepática requiere el antecedente de consumo de productos herbolarios y la exclusión de otras causas, como hepatitis viral, enfermedades autoinmunitarias, malformaciones anatómicas o del metabolismo; el diagnóstico es complejo, debido a las características clínicas inespecíficas, es fundamental realizar una historia médica completa que tome en cuenta el consumo de productos y suplementos a base de hierbas; examen físico y pruebas de función hepática; ninguno de los enfoques actuales evalúa con precisión la lesión hepática inducida por herbolaria-enfermedad hepática inducida por fármacos, siendo importante mantener esta afección entre los diagnósticos diferenciales.¹⁴

Aspectos patológicos

Existen varias hipótesis de la fitopatología de la lesión hepática, la mayor parte se enfocan en enfermedad hepática inducida por fármacos. La asociación de polimorfismos de nucleótidos en la región del antígeno leucocitario humano (HLA) sugiere que la respuesta inmunitaria juega un papel clave en la patogénesis.¹⁵ La “hipótesis del daño” sugiere que la generación inadvertida de metabolitos reactivos o complejos de fármacos y proteínas puede ocasionar directa o indirectamente daño celular a través del estrés oxidativo, alteración mitocondrial o inhibición en la liberación de sales biliares. Otra teoría sugiere que la unión directa de dos proteínas de la droga o del metabolito conduce a la activación del sistema inmunitario adaptativo (hipótesis del hapteno).¹⁶ La lesión hepática por enfermedad hepática inducida por fármacos puede clasificarse de acuerdo con la reacción inducida.¹⁷

Cuadro 1

Al tener en cuenta los productos herbolarios de uso frecuente en nuestro país, así como los que

Cuadro 1. Clasificación de enfermedad hepática inducida por fármacos

	Hepatotoxicidad directa	Hepatotoxicidad idiosincrática	Hepatotoxicidad indirecta
Frecuencia	Común	Rara	Intermedia
Dosis dependiente	Sí	No	No
Predicción	Sí	No	Parcial
Latencia	Rápido (días)	Variable (días-años)	Retrasada (meses)
Fenotipos	Necrosis hepática aguda, elevación de enzimas hepáticas, obstrucción sinusoidal, hígado graso, regeneración nodular	Hepatitis hepatocelular aguda, hepatitis colestásica o mixta, hepatitis crónica	Hepatitis aguda, hepatitis inmunitaria, hígado graso, hepatitis crónica
Causas	Hepatotoxicidad intrínseca cuando el agente se da a altas dosis	Reacción idiosincrática a metabolitos o inmunológica	Activación indirecta de sistema inmunitario o intrahepático

se identificaron como causantes de daño hepático, se hace una breve mención de sus nombres populares y usos culturales.^{13,18,19} **Cuadro 2**

IMPLICACIÓN SOCIAL Y REGULACIÓN DE PRODUCTOS HERBOLARIOS

A pesar del uso histórico de la medicina tradicional en diferentes poblaciones en todo el

mundo, recientemente se comenzó a regularizar en el marco legal. La primera legislación se creó en 1974, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) solicitó a los países en vías de desarrollo el uso de hierbas medicinales para “alcanzar las necesidades que no se habían logrado con las terapias farmacológicas”; en 1993 la FDA creó la ley de salud y educación suplementaria respecto al uso de suplementos y productos her-

Cuadro 2. Productos herbolarios de consumo frecuente

Planta	Nombre popular	Uso cultural	Efectos adversos
<i>Scoparia dulcis L. (maidenhair)</i>	Anisillo, candejilla, lentejilla	Diarrea y dolor abdominal, dolor dental	Hepatotoxicidad
<i>Citrus aurantium L. (citrus naranja)</i>	Naranja, hojas de naranja, naranja agria, naranja amarga, naranja castilla	Diarrea, dolor abdominal, abortos, asma, resfriado y fiebre	Hepatotoxicidad Teratogenicidad
<i>Prunus persica L.</i>	Melocotón-durazno	Antiparasitario, dolor abdominal y diarrea	Hepatotoxicidad
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Romero	Dolor abdominal, cólico biliar y resfriado	Hepatotoxicidad
<i>Equisetum hyemale L.</i>	Cola de caballo, carricillo, carrizo	Dolor abdominal, infecciones urinarias	Hepatotoxicidad
<i>Tilia mexicana Schlechtendal</i>	Flor de tila, tilia, sirimo	Dismenorrea, ansiolítico.	Hepatotoxicidad
<i>Morus alba L.</i>	Moral, mora blanca, mora de tierra caliente	Dolor muscular y dificultad respiratoria	Hepatotoxicidad
<i>Mentha piperita</i>	Menta	Dolor abdominal, halitosis	Hepatotoxicidad
<i>Larrea divaricate</i>	Chaparral, gobernador, arbusto creosota	Artritis	Hepatotoxicidad



bales.²⁰ Entre 1994 y 1998 la Secretaría de Salud de nuestro país estableció una clasificación de la medicina tradicional mexicana con el fin de crear una revisión sistemática de acuerdo con el marco legal.⁴ Posteriormente, en 2013, con el intento de estandarizar estos productos se promulgó la norma oficial (NOM-072-SSA1-2012), que regula el uso y el envasado de remedios herbales; sin embargo, esta cobertura legal no alcanza algunas entidades del país.²¹ El principal problema que se enfrenta es que las precauciones para el uso de hierbas medicinales puede ser confuso para algunas debido a que se consideran “naturales”.¹ Además de encontrarse disponibles en diversas presentaciones, incluidos tes, polvos, cápsulas y tabletas, los cuales son de venta libre sin requerimiento de receta médica. En relación con la calidad del producto herbolario, la identificación errónea de plantas y la presencia de contaminantes, impurezas y adulterantes aún siguen siendo un problema clave.⁵

CONCLUSIONES

A pesar del amplio uso de la medicina herbolaria en nuestro país, la incidencia exacta de lesión hepática inducida por herbolaria se desconoce, por lo que debería hacerse un esfuerzo en la regulación y evaluación de por lo menos los productos herbolarios más consumidos, así como la estandarización de las plantas en cuanto a los contenidos de principios activos, las cantidades que muestran los efectos benéficos sobre sus efectos adversos y, sobre todo, la demostración experimental, mediante ensayos clínicos controlados, no solo contra placebo, sino contra los prototipos de fármacos de referencia. La conducta médica debe hacer hincapié en que el consumo, aunque se percibe como seguro, algunas veces puede causar lesiones hepáticas graves; la educación de pacientes y médicos es esencial, respecto a la aclaración e insistencia en que “no todos los productos naturales son seguros”.

REFERENCIAS

1. Rousseaux CG, Schachter H. Regulatory issues concerning the safety, efficacy and quality of herbal remedies. *Birth Defects Res* 2003; 68: 505-501. doi: 10.1002/bdrb.10053.
2. Muñetón-Pérez, P. Plantas medicinales: Un complemento vital para la salud de los mexicanos (Medicinal plants: A vital complement to the health of Mexicans). Available online: <http://www.revista.unam.mx/vol.10/num9/art58/int58.htm>.
3. De la Cruz M. *Libellus de Medicinalibus Indorum herbis*. 2ª ed. México: Fondo de Cultura Económica, 1991.
4. Korth C. Drug-induced hepatotoxicity of select herbal therapies. *J Pharm Pract* 2014; 27: 567-572. doi: 10.1177/0897190014546117.
5. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: Actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol* 2015; 6: 2-40. doi: 10.3389/fphar.2015.00072.
6. Valdivia-Correa B, Gómez-Gutiérrez C, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Herbal medicine in Mexico: A cause of hepatotoxicity. A critical review. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 235. doi: 10.3390/ijms17020235.
7. Ankli A, Heinrich M, Bork P, Wolfram L, et al. Yucatec Mayan medicinal plants: Evaluation based on indigenous uses. *J Ethnopharmacol* 2002; 1: 43-52. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00355-5.
8. Estrada-Castillón E, Soto-Mata BE, Garza-López M, Villarreal-Quintanilla JA, et al. Medicinal plants in the southern region of the State of Nuevo León, México. *J Ethnobiol Ethnomed* 2012; 8: 1-13. doi: 10.1186/1746-4269-8-45.
9. Giovannini P, Heinrich M, Xki yoma' (our medicine) and xki tienda (patent medicine)—Interface between traditional and modern medicine among the Mazatecs of Oaxaca, Mexico. *J Ethnopharmacol* 2009; 3: 383-399. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.11.003>.
10. Stournaras E, Tziomalos K. Herbal medicine-related hepatotoxicity. *World J Hepatol* 2015; 7: 2189-2193. doi: 10.4254/wjh.v7.i19.2189.
11. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis* 2014; 1: 1-3. <https://doi.org/10.1002/cld.364>.
12. Aguilar A, Camacho JR, Chino S, et al. Herbal medicinal Mexican Social Security Institute. Mexican Social Security Institute (MSSI). <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/presenta.html>
13. Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel S, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in México. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 227: 125-135. doi: 10.1016/j.taap.2007.10.005.

14. Zheng EX, Navarro VJ. Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: A review. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 93-98. doi: 10.14218/JCTH.2015.00006.
15. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146: 914-928. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.032.
16. Raschi E, de Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol* 2015; 7: 1761-1771. doi: 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
17. Hoofnaghe JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury — types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381: 264-73. DOI: 10.1056/NEJMra1816149
18. Biblioteca Digital de la medicina tradicional Mexicana (Digital Library of Mexican Traditional Medicine).2009. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/presenta.html>.
19. Calitz C, Du Plessis L, Gouws C. Herbal hepatotoxicity: Current status, examples, and challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1551-1565. doi: 10.1517/17425255.2015.1064110.
20. Carillo-Esper R, Lara-Caldera B, Ruiz-Morales JM. Hierbas, medicina herbolaria y su impacto en la práctica clínica (Herbs, herbal medicine and its impact on clinical practice). *Rev Investig Med Sur Mex* 2010; 3: 124-130.
21. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de Medicamentos y de Remedios Herbolarios. Available online: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4745>

Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19

Extrapulmonary manifestations of COVID-19.

Luis Guillermo Moreno-Madrigal, Arturo Eduardo Hernández-Lima

Resumen

Los coronavirus son una gran familia de ARN-virus de cadena simple, que infectan a una amplia variedad de animales, incluyendo a los humanos. El virus SARS-CoV-2, que es responsable de la enfermedad denominada COVID-19, ha infectado a 27,249,308 personas y ha causado 890,971 muertes en todo el mundo hasta el 7 de septiembre de 2020. Considerando las similitudes genéticas entre SARS-CoV-2 y los coronavirus epidémicos SARS-CoV y MERS, es de suponer que compartan tropismos por líneas celulares específicas y afecciones sistémicas. Se han descrito detalladamente las características clínicas y paraclínicas pulmonares de este nuevo virus, aunque hay cada vez mayor evidencia de que se trata de un agente de índole multisistémica. En este trabajo, describimos las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 reportadas hasta la actualidad, incluyendo hematológicas, cardiovasculares, neurológicas, renales, musculares, oftalmológicas, endocrino-metabólicas, gastrointestinales, hepatobiliares, cutáneas y en poblaciones especiales: pediátrica (incluido el síndrome inflamatorio multisistémico) y embarazadas. Es fundamental conocer las complicaciones sistémicas de la infección por SARS-CoV-2 al momento de manejar a estos pacientes, debido al potencial riesgo para la vida de las manifestaciones más graves. Por ello, es recomendable considerarlas de manera dirigida y otorgar un tratamiento oportuno en la medida de lo posible.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; sistema cardiovascular; riñón; sistema nervioso; piel; sistema digestivo; sangre; trastornos de la coagulación; sistema endocrino; embarazo.

Abstract

Coronaviruses are a large family of single-stranded ARN viruses that infect a wide variety of animals, including humans. The SARS-CoV-2 virus, which is responsible for the disease called COVID-19, has infected 27,249,308 people and caused 890,971 deaths worldwide until September 7, 2020. Considering the genetic similarities between SARS-CoV-2 and the epidemic coronaviruses SARS-CoV and MERS, presumably they share tropisms for specific cell lines and systemic conditions. The clinical and paraclinical characteristics of this new virus have been described in detail at the pulmonary level, although there is increasing evidence that it is a multisystemic agent. In the present work, we describe the extrapulmonary manifestations of COVID-19 reported to date, including hematological, cardiovascular, neurological, renal, muscular, ophthalmological, endocrine-metabolic, gastrointestinal, hepatobiliary, cutaneous and in special populations: pediatric (including multisystemic inflammatory syndrome) and pregnant women. It is essential to know the systemic complications of SARS-CoV-2 infection when managing these patients, given the potential risk to life of the most serious manifestations. Therefore, it is advisable to consider them in a targeted manner and provide timely treatment as far as possible.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Cardiovascular system; Kidney; Nervous system; Skin; Digestive system; Blood; Coagulation disorders; Endocrine system; Pregnancy.

Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 8 de septiembre 2020

Aceptado: 2 de noviembre 2020

Correspondencia

Luis Guillermo Moreno Madrigal
dr.luismoreno23@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Moreno-Madrigal LG, Hernández-Lima AE. Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1025-1040.

ANTECEDENTES

Los coronavirus son una gran familia de ARN-virus de cadena simple, que infectan a una amplia variedad de animales, incluyendo a los humanos. En las últimas dos décadas han producido dos diferentes brotes de relevancia global: el síndrome respiratorio agudo grave (ocasionado por el *severe acute respiratory syndrome–coronavirus*, SARS-CoV, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (generado por el *Middle East respiratory syndrome-coronavirus*, MERS-CoV).¹ El virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2*), responsable de la enfermedad denominada COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), ha infectado a 27,249,308 personas y ha causado 890,971 muertes en todo el mundo hasta el 7 de septiembre de 2020.²

Los resultados de secuenciación de material genético de estos virus, indican que SARS-CoV-2 comparte alrededor del 80% de similitud de nucleótidos con SARS-CoV y el 50% con MERS.³ A través de los años se han reportado manifestaciones extrapulmonares de SARS-CoV y de MERS (principalmente afectando sistemas renal, cardiovascular y gastrointestinal).¹ Al considerar las similitudes genéticas entre SARS-CoV-2 y los coronavirus epidémicos mencionados, es de suponer que compartan tropismos por líneas celulares específicas y afecciones sistémicas. Se han descrito detalladamente las características clínicas y paraclínicas pulmonares de este nuevo virus, aunque cada vez hay mayor evidencia de que se trata de un agente de índole multisistémica.^{1,4,5} En este trabajo, describimos las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 reportadas hasta la actualidad.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Guan y su equipo reportaron características clínicas de 1099 pacientes con COVID-19. A su ingreso, se observó linfopenia en el 83.2% de los casos, trombocitopenia en el 36.2% y leucopenia en el 33.7%. Estas anomalías fueron más prominentes entre pacientes graves *versus* no graves (linfopenia: 96.1 *versus* 80.4%, trombocitopenia: 57.5 *versus* 31.6% y leucopenia: 61.1 *versus* 28.1%). Además, describieron elevación de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (sugiriendo una infección bacteriana secundaria) y lactato deshidrogenasa (LDH) en el 60.7, 5.5 y 41% de los casos, con incremento más notable en graves *versus* no graves (PCR: 81.5 *versus* 56.4%, procalcitonina: 13.7 *versus* 3.7% y LDH: 58.1 *versus* 37.2%, respectivamente). Wu y colaboradores mostraron asociación entre linfopenia y neutrofilia y la aparición de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.⁶ Zhang y su grupo describieron linfopenia en el 75%, trombocitopenia en el 73%, eosinopenia en el 53%, elevación de PCR en un 92%, de dímero D en el 43% y de procalcitonina en el 35% de los casos.⁷

Cui y colaboradores reportaron un 25% de incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con neumonía grave por coronavirus. Klok y su grupo⁸ encontraron una incidencia combinada del 31% de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y trombosis arterial en casos críticamente enfermos con coronavirus. Concentraciones de dímero D elevadas al ingreso (más de 0.5 µg/mL) se encontraron en el 59.6% de los pacientes graves *versus* 43.2% de casos no graves. Tang y su equipo describieron una incidencia



de coagulación intravascular diseminada en el 71.4% de no supervivientes *versus* 0.6% de supervivientes.⁹ Otras manifestaciones incluyen la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (inmunoglobulina A [IgA] anticardiolipina, IgA e inmunoglobulina G [IgG] anti-beta 2 glucoproteína 1 y anticoagulante lúpico), trombocitosis, trombocitopenia inducida por heparina, elevación de ferritina y prolongación aislada o combinada de tiempo de trombina, tiempo de protrombina y tiempo de trombo-plastina parcial activado.^{6,7,9} Además, se han reportado algunos casos de linfocitosis hemofagocítica secundaria a SARS-CoV-2.¹⁰

Fisiopatología

En relación con las alteraciones en la citología hemática, hay varias teorías que podrían explicar linfopenia en estos pacientes, como acción citotóxica directa relacionada con entrada del virus a los linfocitos, ya sea dependiente o independiente de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), depleción linfocitaria mediada por apoptosis y efectos del ácido láctico en la proliferación de los linfocitos. Además, se han descrito atrofia esplénica y destrucción diseminada de tejido linfoide en COVID-19. La leucocitosis (especialmente neutrofilia) podría ser consecuencia de una respuesta hiperinflamatoria a la infección por SARS-CoV-2, sobreinfecciones bacterianas o ambas.⁴ Por otro lado, la inflamación sistémica propia de los pacientes con COVID-19 grave explica la aparición de trombocitosis. En cuanto a trombocitopenia, hay tres posibles mecanismos propuestos: supresión viral de la trombopoyesis (a través de apoptosis de células hematopoyéticas), destrucción plaquetaria (por medio de la generación de autoanticuerpos e inmunocomplejos por la infección por SARS-CoV-2 específicos de plaquetas) y consumo plaquetario (activación y agregación plaquetaria secundaria a daño endotelial, consecuentemente con la formación de microtrombosis).⁷

La coagulopatía en COVID-19 parece ser multifactorial y estos pacientes comparten varios factores de riesgo de tromboembolismo venoso, como inmovilidad, angioaccesos grandes e inflamación sistémica (en este contexto, denominada tormenta de citocinas, caracterizada por concentraciones altas de interleucina 2 [IL-2], IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral α [TNF- α], factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón γ , proteína inducible 10, MCP1 y MIP1-a).^{6,9} Esta inflamación promueve trombosis a través de varios mecanismos, incluyendo la activación de células endoteliales, plaquetas, monocitos y la vía factor tisular-factor VIIa, así como alterando la fibrinólisis y las vías de anticoagulantes naturales (concentraciones anormales de trombomodulina, proteínas C y S y el inhibidor de la vía del factor tisular). Una causa de trombosis microvascular que puede ser específica de SARS-CoV-2 es la afinidad del virus por la ECA2, que es expresada por múltiples tejidos, incluidas las células endoteliales. Lo anterior promueve su activación, contribuyendo a disfunción multiorgánica.⁹

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Epidemiología y manifestación clínica

Los pacientes con afecciones subyacentes están en mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Hasta el 50% de los pacientes hospitalizados padecen condiciones crónicas (40% son cardiovasculares o cerebrovasculares). En una cohorte grande de pacientes hospitalizados con COVID-19, Wang y colaboradores reportaron la aparición de lesión cardíaca aguda en hospitalización general (7.2% de los casos), lesión cardíaca aguda en admitidos en UCI (22%), choque (8.7%) y arritmias (16.7%).¹¹ Zhou y su grupo reportaron lesión cardíaca aguda en el 17% de pacientes hospitalizados (estando presente en el 59% de los pacientes fallecidos, a comparación del 1% de los supervivientes). En

diversos estudios, la lesión cardíaca aguda se ha definido por incremento de troponina I y otros biomarcadores cardíacos, como CK-MB, BNP o NTpro-BNP, cambios electrocardiográficos o ecocardiográficos nuevos).¹²

Otras complicaciones cardiovasculares incluyen miocarditis aguda, miocarditis fulminante, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, tromboembolismo venoso o sistémico, síndrome coronario agudo y disminución de la fracción de eyección a menos del 50%.^{11,12,13} En todo el mundo se han reportado algunos casos de pericarditis, aislada o en asociación con derrame pericárdico o miocarditis aguda.¹⁴ Se ha descrito mayor incidencia de manifestaciones cardíacas y letalidad en el contexto de COVID-19 en pacientes de sexo masculino.¹³

Fisiopatología

Al inicio de la interacción de SARS-CoV-2 con las células a infectar, la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2) escinde la proteína S del virus, provocando su internalización por medio de la subunidad S de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).¹³ La ECA2 también se expresa en el corazón, proporcionando un enlace entre los coronavirus y el sistema cardiovascular.^{11,12,13} La disregulación de las vías de la ECA2 puede mediar hipertensión arterial, inflamación miocárdica, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.^{11,13} Las citocinas proinflamatorias (mencionadas en “Manifestaciones hematológicas”) están aumentadas en los pulmones y otros órganos de estos pacientes y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante, así como un estado protrombótico secundario explican la aparición de insuficiencia multiorgánica (habitualmente afectando el corazón) en casos graves.¹⁰ Se ha postulado que los cambios hemodinámicos producto de la respuesta inflamatoria son los probables desencadenantes del aumento en la incidencia

de síndrome coronario agudo en casos susceptibles.¹²

Asimismo, es posible observar arritmias en estos pacientes, atribuibles a hipoxia, estrés neurohormonal, liberación de citocinas, alteraciones hidroelectrolíticas y, posterior a la recuperación hospitalaria, fibrosis auricular o ventricular secundaria al daño miocárdico inicial.¹³ Adicionalmente, se ha descrito el riesgo de cardiotoxicidad de algunos fármacos que se han prescrito contra SARS-CoV-2, como la cloroquina, hidroxicloroquina (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y arritmias ventriculares) incluso al combinarse con azitromicina, así como lopinavir/ritonavir (prolongación de los intervalos QT y PR), norepinefrina y dopamina.^{12,13}

Los varones son más afectados que las mujeres. Entre las teorías que intentan explicar esto se encuentran información faltante, mayor tabaquismo en varones, mayor cantidad de hombres infectados debido a que eran trabajadores expuestos en el Huanan Seafood Wholesale Market e incluso menor susceptibilidad de las mujeres a padecer infecciones virales por la protección proporcionada por el cromosoma X y hormonas sexuales.¹³

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Las complicaciones neurológicas podrían ser un componente pasado por alto y subdiagnosticado del curso de COVID-19. En un estudio de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 de la ciudad de Wuhan, China, se reportó que aproximadamente un tercio de los casos (36.4%) padeció algún grado de daño neurológico.¹⁵ En diversos estudios observacionales, los síntomas neurológicos generales son los más comunes. Se han reportado cefalea (8-17%), vértigo (13-16.8%) y confusión



(7.5-9%).^{15,16,17} Mao y su equipo publicaron que la frecuencia de síntomas neurosensoriales fue la siguiente: disgeusia en un 5.6%, hiposmia-anosmia en un 5.1% y alteraciones visuales en el 1.4%.¹⁵ Sin embargo, en un estudio europeo se encontró anosmia en el 86% de los pacientes y ageusia en el 89%.¹⁶ Por otro lado, en un estudio realizado en 125 pacientes con COVID-19 y síntomas neuropsiquiátricos, el 31% presentó alteraciones específicamente del estado mental: el 13% se encontró con encefalopatía (de los que la mitad padecía encefalitis) y el 18% restante tuvo otros diagnósticos psiquiátricos: psicosis (8%), síndrome neurocognitivo similar a demencia (5%) y algún trastorno afectivo (3%).¹⁷

Los eventos cerebrovasculares también tienen incidencia elevada en estos pacientes. Mao y su grupo observaron una incidencia del 2.8% (5.7% en pacientes graves *versus* 0.8% en no graves).¹⁵ Otros dos estudios concluyeron un 1.6% (Klok y colaboradores) y 2.5% (Lodigiani y colaboradores¹⁸) de aparición de eventos isquémicos agudos. Oxley publicó 5 casos de eventos isquémicos de grandes vasos en pacientes menores de 50 años de edad con SARS-CoV-2 (los dos más jóvenes eran de 33 y 37 años de edad, sin antecedentes de importancia).¹⁶ Li y colaboradores los reportaron en un 6% en un estudio de 221 pacientes (5% isquémicos, 0.5% hemorragia intracerebral y 0.5% trombosis de seno venoso cerebral).¹⁶ Otras manifestaciones neurológicas menos comunes en pacientes con SARS-CoV-2 incluyen dolor neuropático (2.3% de los casos), ataxia (0.5%), crisis convulsivas (0.5%), síndrome de Guillain-Barré (19 casos publicados), encefalitis (8 casos), encefalomielitis diseminada aguda (2 casos), mielitis (un caso) y polineuropatía-miopatía del paciente en estado crítico.^{15,16,17}

Fisiopatología

Se han propuesto dos vías a través de las cuales SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso: por

diseminación vascular sistémica y, más localmente, a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, hacia el bulbo olfatorio (lo que podría o no tener implicación con la anosmia que han llegado a experimentar estos pacientes). Baig y colaboradores proponen que una vez en la circulación sistémica, el virus invade el tejido neural debido a sus propiedades neurotrópicas. Aquí, se une e interactúa con la ECA2 en el endotelio capilar neural.^{15,17} Hay poca evidencia de los mecanismos de la enfermedad en el sistema nervioso periférico. En comparación con otros virus, no sería sorprendente observar un mecanismo inmunológico (por ejemplo, en síndrome de Guillain-Barré). Podría esperarse un daño viral directo a las células de las astas anteriores causando mielitis aguda flácida.¹⁷

Por otro lado, la naturaleza trombo-inflamatoria de SARS-CoV-2 predispone a los pacientes a padecer eventos de trombosis microvascular, que a su vez tienen el potencial de embolizar sistémicamente (incluyendo el sistema nervioso central, lo que explica la aparición de eventos cerebrovasculares isquémicos).¹⁵ En pacientes encefalopáticos con SARS-CoV-2 en quienes no se demuestra inflamación cerebral, debe considerarse una amplia variedad de causas que incluyen hipoxia, fármacos, toxinas y alteraciones metabólicas.¹⁷

MANIFESTACIONES RENALES

Epidemiología y manifestación clínica

Hasta el 15% de los pacientes hospitalizados tienen alguna anomalía renal, representada por aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, por sus siglas en inglés) o una tasa de filtrado glomerular estimada reducida. Entre los pacientes fallecidos por COVID-19, el 23.1% padecía enfermedad renal crónica. Además, los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de padecer lesión renal aguda, afección que está

asociada con resultados desfavorables, incluida la mortalidad. Su incidencia varía del 0.5 al 23% en algunas fuentes.¹⁹ Un estudio de 59 pacientes con COVID-19 encontró que el 34% manifestó albuminuria masiva a su ingreso y el 63% padeció proteinuria durante su estancia hospitalaria. El BUN se elevó en el 27% de los casos totales y en dos terceras partes de los fallecidos. En tomografía, los riñones mostraron una densidad reducida, sugiriendo inflamación y edema.²⁰ Chen y colaboradores reportaron una incidencia de proteinuria del 60% en todos sus pacientes, del 86% en los que murieron y del 50% en los que se curaron. Además, se encontró hematuria en el 83% de los fallecidos.²¹ En relación con los pacientes con terapia sustitutiva de la función renal, la incidencia de COVID-19 es mucho más alta en pacientes con hemodiálisis que en la población general. Además, la tasa de mortalidad es del 49% mayor en pacientes con diálisis peritoneal que en el resto de la población.¹⁹

Fisiopatología

Se han propuesto varios mecanismos principales de disfunción renal en pacientes con COVID-19. El primero se trata de ataque directo del virus al tejido renal. Zhong ha logrado aislar exitosamente SARS-CoV-2 de muestras urinarias de pacientes infectados, sugiriendo la existencia del virus en los riñones.²⁰ Zou y colaboradores estratificaron los órganos humanos de acuerdo con el nivel de expresión de ECA2 en riesgo alto y bajo, mostrando que los riñones son muy vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. Qi y su equipo, a través de estudios de secuenciación de ARN, han demostrado que la ECA2 se expresa principalmente por las células tubulares proximales renales (aproximadamente en un 82%) y en menor extensión por células de los túbulos colectores, túbulos contorneados distales, células del epitelio parietal glomerular y células inmunitarias (8%). Pan y su grupo, usando análisis de transcriptoma, confirmaron

la coexpresión celular alta de genes de ECA2 y TMPRSS en los túbulos proximales y podocitos.¹⁹

Además, hay evidencia de tendencia a la lesión mediada inmunológicamente como causa de lesión renal aguda a través de citocinas inflamatorias producidas a concentraciones excesivas (como el factor de crecimiento transformante- β 1 [TGF- β 1], TNF- α , IL-1 e IL-6). El tercer mecanismo posible está relacionado con la susceptibilidad de este grupo de pacientes a sepsis y choque séptico, lo que puede incrementar la ocurrencia de lesión del tejido renal debido a inflamación excesiva, apoptosis, estrés mitocondrial e hipovolemia (con hipoperfusión renal como consecuencia). Más aún, los efectos adversos de la farmacoterapia hospitalaria pueden ser de preocupación.²¹ Por si fuera poco, Su y colaboradores analizaron muestras renales de autopsias que mostraron cilindros pigmentados con concentraciones altas de creatina-fosfoquinasa, atribuible a rhabdomiólisis. Este proceso resulta en necrosis tubular aguda. La rhabdomiólisis en COVID-19 es hipotéticamente multifactorial (ver la sección "Manifestaciones musculares").¹⁹

MANIFESTACIONES MUSCULARES

Epidemiología y manifestación clínica

El dolor muscular es una manifestación común en pacientes con COVID-19. Mao y colaboradores reportaron una frecuencia de lesión de músculo esquelético (definida por dolor muscular esquelético y concentraciones de creatina-quinasa sérica mayores de 200 U/L) del 10.7% en un estudio de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (ocurriendo en un 19.3% de pacientes graves *versus* 4.8% de no graves). Comparados con los pacientes sin lesión muscular esquelética, los casos que la padecían tenían cifras significativamente mayores de creatina-quinasa sérica (mediana de



400 U/L con intervalo de 203 a 12,216 *versus* mediana de 58.5 U/L, con intervalo de 8.8 a 212), independientemente de su gravedad. Además, los pacientes con lesión muscular se observaron con mayor conteo de neutrófilos, concentraciones de PCR y dímero D, así como menor conteo de linfocitos, mayor daño multiorgánico (incluyendo más alteraciones de estudios de laboratorio hepáticas y renales).¹⁵ También se han reportado algunos casos poco frecuentes de rabdomiólisis (que puede ser parte de la manifestación inicial de COVID-19 o puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad),²² pérdida de masa muscular y de función muscular.²³

Fisiopatología

En un intento de ahondar en la fisiopatología de las manifestaciones musculares por SARS-CoV-2, Liao y su equipo realizaron estudios histopatológicos de biopsias de músculo esquelético de dos pacientes hospitalizados por COVID-19 que refirieron mialgias y fatiga, sin encontrar cambios significativos atribuibles a dicha infección.²⁴ No obstante, se sabe que el receptor ECA2 está presente en el músculo esquelético, lo que permitiría el ingreso del virus a estos tejidos. COVID-19 se ha asociado con pérdida de peso, de masa muscular, hipoalbuminemia, anorexia (debida a anosmia, ageusia y a la existencia de citocinas inflamatorias), aumento del catabolismo de las proteínas musculares e inflamación (todo lo cual integra el síndrome conocido como caquexia) y con sarcopenia (definida como disminución de la función muscular en presencia de pérdida muscular). Otros contribuyentes a estas complicaciones son inmovilidad por reposo prolongado en cama, uso de ventilación mecánica e hipoxemia.²³ Respecto a la rabdomiólisis de origen viral, existen varias hipótesis que la explican e incluyen invasión viral directa, una gran respuesta inmunitaria al virus que resulta en tormenta de citocinas y daño al tejido mus-

cular y toxinas virales circulantes que podrían destruir directamente las membranas celulares musculares.²¹ Otras causas en el contexto de pacientes con COVID-19 podrían ser hipoxia tisular resultante de insuficiencia respiratoria grave y daño inducido por fármacos.¹⁹

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Un estudio efectuado con 38 pacientes con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, demostró que 12 pacientes reportaron síntomas oculares y 2 tuvieron hisopados conjuntivales positivos. Los signos incluyeron quemosis (66.6%), epífora (58.3%), secreciones oculares (58.3%) e hiperemia conjuntival (25%). Una tercera parte de los pacientes en quienes se encontraron signos oculares padecieron manifestaciones generales de COVID-19 más graves. Otras series de casos pequeñas también han demostrado carga viral positiva en hisopados conjuntivales.²⁵

Fisiopatología

A pesar de la evidencia de signos oculares, a la fecha no hay estudios que demuestren transmisión ocular de SARS-CoV-2. Aunque la transmisión primaria de COVID-19 parece ser a través de gotas respiratorias grandes, los ojos podrían servir como una fuente de infección, así como una vía de entrada al organismo. Belser y sus colegas han descrito una teoría anatómica para la transmisión ocular de enfermedades respiratorias a través del sistema nasolacrimal. Ellos sugirieron que el sistema inmunitario de la mucosa ocular drena líquido desde el ojo hacia el meato inferior de la nariz. Si una gota respiratoria es depositada en la superficie del ojo, el líquido que contiene el virus podrá ingresar al sistema respiratorio a través de la nariz. Datos adicionales que apoyan esta teoría incluyen la

existencia de carga viral en muestras lacrimales de pacientes con COVID-19, como ya se comentó en el apartado anterior.²⁶

MANIFESTACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS

Epidemiología y manifestación clínica en diabetes mellitus y obesidad

Prácticamente todos los reportes coinciden en que la diabetes mellitus aumenta la morbilidad y mortalidad en COVID-19. En un estudio de Nueva York, fue más prevalente en pacientes que requirieron hospitalización (31.8%) *versus* ambulatorios (5.4%). La tasa de mortalidad en población general por COVID-19 en China fue del 2.3%, mientras que en diabéticos fue del 7.5%.²⁷ Hay mayor incidencia de hiperglucemia y estados de descompensación (como cetoacidosis diabética) en diabéticos infectados por SARS-CoV-2. Además, se cree que este virus podría ser un potencial desencadenante ambiental para la aparición de diabetes mellitus tipo 1.²⁸ En relación con la obesidad, en un estudio en Shenzhen (China), se asoció con un riesgo 142% mayor de padecer neumonía grave. En Reino Unido se observó que el 72.1% de los casos confirmados de COVID-19 padecían sobrepeso u obesidad y que de aquellos con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m² que requirieron estancia en una unidad de terapia intensiva, el 60.9% falleció. En un estudio francés se encontró que la necesidad de ventilación mecánica invasiva se asoció con un IMC mayor de 35 kg/m².²⁸

Fisiopatología en diabetes mellitus y obesidad

El páncreas expresa ECA2 (siendo más abundante en el tejido endocrino que exocrino), lo que lo convierte en un objetivo potencial para SARS-CoV-2.^{28,29} Varios factores explican mayor frecuencia de descontrol glucémico y

descompensación en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus, incluyendo concentraciones elevadas de citocinas (originando deterioro funcional y apoptosis de células β pancreáticas, disminución de la producción de insulina y cetosis), acción citotóxica viral directa sobre células pancreáticas, probable destrucción de células β por activación de mecanismos autoinmunitarios, probable catabolismo acelerado de grasas, respuesta inmunitaria alterada de base y aumento de concentraciones de hormonas contrarreguladoras, con sus efectos metabólicos correspondientes.^{4,28,29} Lopinavir/ritonavir, un fármaco que se ha prescrito para pacientes con COVID-19, puede inducir lipodistrofia y resistencia a la insulina. Además, COVID-19 a menudo se asocia con hipocalemia (que, a su vez, puede empeorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipos 1 o 2 preexistente). Por otro lado, la diabetes mellitus en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se asocia con COVID-19 grave, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y mortalidad más alta. Esto es atribuible a mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias y protrombóticas.^{28,29}

Respecto a la obesidad, puede afectar a los pacientes a través de la asociación con diabetes mellitus, riesgo cardiovascular y trombosis, aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, leptina y adiponectina) por los adipocitos (que pueden estar expuestos a hipoxia y disfuncionar), así como reducción de los volúmenes, capacidades y distensibilidad pulmonares, resistencia en la vía aérea²⁵ y disfunción de surfactante.²⁹

Otras manifestaciones endocrino-metabólicas

Además del páncreas, otros órganos endocrinos expresan ECA2 (tiroides, testículos, ovarios, glándulas suprarrenales e hipófisis), lo que facilita su inclusión en las manifestaciones sistémicas de SARS-CoV-2. Además de las complicaciones



relacionadas con diabetes mellitus y obesidad, otras alteraciones de órganos endocrinos y metabólicas en pacientes con SARS-CoV-2 reportadas en la bibliografía incluyen lesión de páncreas exocrino (manifestado como elevación de amilasa, lipasa o ambos en el 17% de casos graves *versus* 1.7% de no graves), concentraciones bajas de testosterona, cifras altas de hormona luteinizante (LH), relación baja de testosterona-LH (asociada negativamente con la gravedad de COVID-19),²⁸ malnutrición (por aumento de requerimientos nutricionales en presencia de un estado inflamatorio agudo grave, además de hiporexia), dislipidemia (hipertrigliceridemia asociada con la administración de lopinavir-ritonavir, tocilizumab o ambos), probable afectación del eje hipotálamo-hipofisario (ya sea por vía directa o por hipofisitis mediada inmunológicamente), mayor riesgo de disnatremias en pacientes con diabetes insípida que manifiesten complicaciones respiratorias por COVID-19, hipocalcemia (80% de los casos en un estudio de Di Filippo y colaboradores, correlacionándose con concentraciones de LDH y PCR e identificándose como factor de riesgo de hospitalización, ingreso a unidad de terapia intensiva y mortalidad), hipoparatiroidismo, probable mayor riesgo de inicio o recidiva de enfermedad de Graves,²⁷ disminución de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) y de T3²⁹ e hiponatremia grave.⁵ Asimismo, los pacientes con insuficiencia suprarrenal y con síndrome de Cushing podrían estar en mayor riesgo que la población general de adquirir COVID-19.^{27,29}

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Epidemiología y manifestación clínica

Algunos pacientes con COVID-19 manifiestan síntomas gastrointestinales. Su tiempo de aparición puede ir desde etapas tempranas hasta

cualquier punto del curso de la enfermedad. De hecho, el primer caso descrito en Estados Unidos con COVID-19 inició con náusea y vómito dos días previos a su ingreso hospitalario, con diarrea al segundo día de hospitalización.³⁰

Diversas cohortes han reportado prevalencias variables de síntomas digestivos de COVID-19: algunos autores han observado frecuencias de náusea, vómito o ambos en el 1 al 10.1% y de diarrea en el 2 al 10.1% de los casos (sin embargo, en algunas cohortes en China han llegado a ser hasta del 17.3 y 12.9%, respectivamente).^{30,31} Rokkas realizó una revisión sistemática y metanálisis de 37 estudios de diversos países, donde identificó las tasas de prevalencia de cada manifestación gastrointestinal de COVID-19. La diarrea se encontró con una prevalencia del 10.4% (IC95%: 7.7-13.9), la náusea y el vómito tuvieron una prevalencia del 7.7% (IC95% 4.8-12.1) y el dolor abdominal estuvo presente en el 6.9% (IC95% 3.9-11.9), llamando la atención, además, que se detectó en muestra fecal ARN de SARS-CoV-2 en el 30.3% de los pacientes investigados.³¹

Han y colaboradores analizaron las heces de pacientes con COVID-19. Solo el 1.9% tuvo resultados anormales en pruebas convencionales (dos casos con leucocitos fecales y uno con sangre oculta en heces positiva), consistente con las características de diarrea de origen viral. Además, se solicitó reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 en materia fecal, resultando en positividad del 54.5%. El porcentaje de pruebas positivas en casos con solo síntomas digestivos, síntomas respiratorios únicamente y con síntomas digestivos y respiratorios simultáneos fue del 60, 14.3 y 80%, respectivamente.³²

Fisiopatología

Desde la anterior pandemia de SARS-CoV en 2003, se encontró evidencia de que los corona-

virus tienen tropismo por el tubo gastrointestinal y que su ARN puede detectarse en especímenes de heces. La ECA2 está expresada de manera abundante en las células epiteliales del intestino delgado.³¹ La interacción de la proteína viral Spike de SARS-CoV-2 con la ECA2 en las células epiteliales estratificadas y enterocitos absortivos del íleon y colon generan incremento de la permeabilidad gastrointestinal al virus y junto con éste, a patógenos extraños. Esto da como resultado síntomas como diarrea, que se presume que ocurre por un mecanismo de malabsorción de los enterocitos invadidos.³² A nivel luminal, también se encuentra expresada la TMPRSS, la cual muestra efectos hidrolíticos responsables de la entrada del virus a las células diana intestinales.³⁵

Estas consideraciones son importantes debido a que pueden explicar la posible transmisión fecal-oral de esta enfermedad. Sin embargo, aún hay mucho por estudiar sobre la fisiopatología del COVID-19 a nivel digestivo y, con base en lo hasta ahora encontrado, pueden buscarse inhibidores de TMPRSS2 o de proteínas de fusión de ECA2 como blancos diagnósticos y terapéuticos.³⁵

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

Epidemiología y manifestación clínica

El Hospital General *Fifth Medical Center of PLS* en Beijing, China, describió que del 2 al 11% de los pacientes con COVID-19 tenían comorbilidades hepáticas y del 14 al 53% de los pacientes reportaron concentraciones anormales de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) a lo largo del curso de la enfermedad. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 grave tienen tasas más altas de disfunción hepática. Huang y colegas detectaron elevación de AST en el 62% de los casos hospitalizados en una unidad de terapia intensiva *versus*

25% de pacientes que no ameritaron estancia en el servicio.³⁶

En una serie de 417 pacientes con COVID-19 evaluados entre febrero y marzo de 2020, Cai y su equipo encontraron que el 76.3% de los casos tuvieron alteraciones en las pruebas hepáticas de laboratorio, específicamente con un 21.5% con lesión hepática (definida por los autores como elevación de AST, ALT o ambas mayor de 3 veces el límite superior normal y fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa [GGT], bilirrubina total o las tres mayor de 2 veces el límite normal). El 21.8% de los pacientes manifestó COVID-19 grave (de los que en el 93.4% se detectó función hepática anormal y en el 46.2% lesión hepática) y el 78.2% padeció COVID-19 leve (de los que en el 71.5% se observó función hepática anormal y únicamente el 14.4% cumplió con la definición de lesión hepática). De los patrones de lesión encontrados durante la hospitalización, el 20.7% fue de tipo hepatocelular, el 29.2% de tipo colestásico y el 43.4% mixto. Los metabolitos hepáticos más pronunciadamente alterados (que alcanzaron incremento mayor de tres veces de sus límites normales) fueron GGT, ALT, AST y bilirrubinas totales, en ese orden. Al menos el 5% de los pacientes tuvieron lesión hepática al momento de su ingreso, posiblemente debido a condiciones preexistentes, como enfermedad metabólica-grasa hepática, hepatitis B o enfermedad hepática alcohólica. La importancia de estos hallazgos radica en que se encontró que los pacientes con lesión hepática tuvieron 9 veces mayor riesgo de padecer un cuadro grave de COVID-19 (OR 9.04; IC95% 3.19-25.6; $p < 0.001$). Algo que se consideró fue la posibilidad de que la lesión hepática fuera causada por fármacos prescritos durante el manejo de la enfermedad, como antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, ribavirina, medicamentos herbales o interferón. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la tasa de lesión hepática al comparar el grupo de pacientes que tuvieron



esta exposición contra los que no la tuvieron, a excepción de un medicamento: lopinavir-ritonavir (OR 4.44; IC95% 1.5-13.17).³⁷

Otros autores estudiaron el papel del tratamiento contra COVID-19 y las manifestaciones hepáticas en estos pacientes. Una serie de casos de Wuhan, China, documentó que el 55.4% de los casos experimentó lesión hepática posterior al tratamiento con lopinavir-ritonavir. Fan y colaboradores observaron que la tasa de administración de este fármaco combinado fue significativamente más alta en pacientes con anomalías bioquímicas hepáticas que en los que carecían de ellas (56.1 *versus* 25%, $p = 0.009$). Raramente se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con cloroquina o hidroxiclороquina. Se ha documentado elevación leve de pruebas hepáticas con tocilizumab (siendo usualmente transitorias y remitiendo en 2 a 6 semanas). No se ha reportado evidencia de hepatotoxicidad por remdesivir.³⁸

Fisiopatología

Se han considerado los siguientes tres eventos a este nivel:

- *Lesión hepática directa por SARS-CoV-2.* Yang y su grupo reportaron que el SARS-CoV-2 puede causar lesión citopática directa al inducir estrés celular por efecto mediado por citocinas (similar a lo observado en sepsis) o derivado de la hipoxemia. Evidencia de partículas virales de SARS-CoV-2 (hasta un máximo de carga viral de 1.6×10^6 copias/gramo de tejido) y cambios histopatológicos se han encontrado en el 41% de las biopsias de hígado en pacientes que fallecieron por COVID-19. Los hallazgos patológicos principales fueron necrosis hepatocelular, infiltración celular inflamatoria, esteatosis microvesicular y degeneración grasa, su-

poniendo que algunos de éstos pueden ser causados por acción directa del virus.³⁹

- *Afección de colangiocitos.* Estudios recientes han demostrado que existe mayor expresión de ECA2 de colangiocitos que de hepatocitos (59.7 vs 2.6%) y, por ende, el SARS-CoV-2 puede internalizarse en estas células, generando efecto citopático. Esto se sustenta con la elevación de marcadores colestásicos como la GGT, encontrada hasta en el 54% de los casos.⁴⁰
- *Activación del sistema inmunitario en COVID-19.* Los pacientes con COVID-19 muestran activación importante de las citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda, como la IL-6 y la PCR. Estos mecanismos conllevan quimiotaxis linfocítica, principalmente de células T y neutrofílica, lo que contribuye a la lesión pulmonar y extrapulmonar. En las series de casos que estudiaron la relación de estas sustancias y la lesión hepatobiliar, se encontró una correlación entre la linfopenia $< 1.1 \times 10^9/L$, la elevación de PCR > 20 mg/L y la lesión hepática.⁴¹

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Epidemiología y manifestación clínica

La evidencia de que el COVID-19 es también una enfermedad dermatológica se tiene desde marzo de 2020, momento en el que se reportó el primer caso de un paciente con COVID-19 y manifestaciones dermatológicas y ese mismo mes se reportó una serie de 88 casos de los que el 20% tuvieron afección en la piel.⁴²

Covid-Piel fue un estudio multicéntrico que recabó información de 375 casos y encontró cinco patrones de manifestaciones cutáneas: 1) pseudo-ernio, 2) vesicular, 3) urticariano, 4) máculo-papular y 5) livedo-necrosis.⁴³ Con

base en esta clasificación, en agosto de 2020 se publicó un estudio internacional multicéntrico que recabó a 716 pacientes de 31 países del 8 de abril al 17 de mayo de 2020, con la finalidad de estudiar las manifestaciones dermatológicas de COVID-19. De estos pacientes, se logró confirmar la infección vía RT-PCR en 171 casos. De éstos, el 22% manifestó exantema morbiliforme, el 18% patrón pseudo-ernio, el 16% patrón urticariano, el 13% exantema macular, el 11% patrón vesicular, el 9% pápulo-escamoso y un 6.4% púrpura reticular. Los sitios de manifestación del exantema morbiliforme variaron, los más frecuentes fueron el tórax y el abdomen en el 63 y 61%, respectivamente. El patrón pseudo-ernio se localizó en las manos en el 32% de los casos y en los pies en el 84%. De los patrones menos frecuentes, el urticariano fue de predominio en los brazos en el 11% y la espalda en el 13%, el vesicular afectó el tórax en el 44% y el pápulo-escamoso el abdomen, la espalda y los brazos en el 65% de los pacientes.⁴⁴

En este estudio, las manifestaciones cutáneas de COVID-19 aparecieron generalmente de manera simultánea o posterior a otros síntomas de COVID-19. Sin embargo, el 12% ocurrió antes de otros signos, resaltando su importancia en la detección de esta infección. Además, algunos hallazgos histopatológicos en biopsias cutáneas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada fueron vasculopatía trombótica, necrosis inducida por coágulos y por presión, dermatitis de interfase, vasculitis leucocitoclástica, espongirosis con hiperqueratosis, edema, leucocitos perivasculares, infiltración neutrofílica, eritrocitos extravasados y dermatitis granulomatosa.⁴⁴

Fisiopatología

Se considera que estas manifestaciones se deben a respuesta inmunitaria al virus. Previamente, Suchonwanit y su grupo propusieron que las dermatosis asociadas con COVID-19 pueden

manifestarse en dos patrones mecanísticos: 1) una respuesta inmunitaria a los nucleótidos virales (similar a otros exantemas virales) y 2) lesiones cutáneas secundarias a las consecuencias sistémicas de COVID-19 (especialmente vasculitis y vasculopatía trombótica).⁴⁴ Se ha postulado que el patrón pseudo-ernio tiene un mecanismo de respuesta inmunitaria subyacente (que debe ser robusta) por lo que la aparición de este patrón se ha asociado con respuesta antiviral efectiva, con mejor pronóstico y con menor tasa de complicaciones de COVID-19, aunque no se ha comprendido en su totalidad la epifenomenología de estas lesiones.⁴⁵

Se ha encontrado relación de las lesiones con la severidad de COVID-19, las lesiones de tipo pseudo-ernio se vincularon con casos leves y con menor tasa de complicaciones, los exantemas morbiliforme, macular, urticariano y vesicular con cuadros moderados y la púrpura reticular con los casos más graves.⁴⁴

POBLACIONES ESPECIALES

Manifestaciones pediátricas y síndrome inflamatorio multisistémico

COVID-19 ha afectado a todos los grupos de edad. La población pediátrica también ha sufrido por la infección por SARS-CoV-2. El riesgo de infección parece ser principalmente secundario a contagio en el propio núcleo familiar. Mientras que Saleem y su equipo, tras una revisión sistemática de 34 estudios, concluyeron que los niños son afectados de una manera similar a otros grupos etarios por este virus desde el punto de vista clínico y epidemiológico,⁴⁶ otros autores han reportado menor incidencia y un curso clínico más leve en comparación con adultos. Una revisión de 72,314 casos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China mostró que menos del 1% de los casos eran menores de 10 años de edad.⁴⁷ En un estudio aproximada-



mente el 90% de los niños infectados padecieron síntomas leves a moderados, con un porcentaje pequeño que requirió hospitalización.⁴⁶ En otro reporte de China, la mortalidad observada en pacientes de 0 a 9 años fue del 0%, entre 10 y 19 años del 0.2% y en mayores de 20 años del 2.3%. Las razones de este curso benigno en esta población no se conocen.⁴⁸

Pese a lo ya comentado, una condición particular en niños y adolescentes comenzó a reportarse a partir de finales de abril de 2020 en Europa y posteriormente en Estados Unidos, consistente en un síndrome hiperinflamatorio y daño multiorgánico muy similar a la enfermedad de Kawasaki, la mayoría de los casos tenía evidencia por laboratorio de infección reciente por SARS-CoV-2. Provisionalmente se le ha llamado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con la infección por SARS-CoV-2 (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) en Europa y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (*MIS-C*) en Estados Unidos.^{49,50} En un reporte francés de 21 pacientes se observó una mediana de edad de 7.6 años (intervalo: 3.7-16.6 años), 57% de sexo femenino y mayoría de ascendencia africana (57%).⁴⁹

En un estudio estadounidense de 186 pacientes se reportó una mediana de edad de 8.3 años (intervalo: 3.3 a 12.5 años), 62% de sexo masculino y mayoría de ascendencia hispana (31%). En esta investigación se encontró que el 71% tenía afectación de al menos cuatro sistemas orgánicos, los más comúnmente implicados fueron el gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%, incluyendo choque y aneurismas arteriales coronarios), hematológico (76%), mucocutáneo (74%) y respiratorio (70%). Otras complicaciones menos frecuentes incluyeron síntomas neurológicos y lesión renal aguda. El 80% de los pacientes fueron hospitalizados en una unidad de terapia intensiva, el 59% manifestó insuficiencia respiratoria, el 20% recibió venti-

lación mecánica invasiva y un 4% oxigenación por membrana extracorpórea. El 48% requirió fármacos vasoactivos. El 92% mostró 4 o más biomarcadores inflamatorios elevados. El 70% tuvo confirmación de infección por SARS-CoV-2 concurrente o reciente y la mayoría no tenía enfermedades subyacentes. El 77% recibió inmunoglobulina intravenosa y el 49% esteroides. Al 20 de mayo de 2020, el 70% de los pacientes egresaron vivos, el 28% permanecía hospitalizados y un 4% había fallecido. El 60% de los casos no reunieron los criterios diagnósticos completos de enfermedad de Kawasaki y, a diferencia de esta última, el *MIS-C* predominantemente afecta a niños mayores de 5 años y adolescentes y está implicado con más frecuencia con daño cardiovascular.⁵⁰

Manifestaciones en embarazadas

Las mujeres en edad reproductiva tienen un 60% menor probabilidad que sus contrapartes masculinas pareadas por edad de requerir ingreso a una unidad de terapia intensiva. De acuerdo con datos limitados existentes, las embarazadas no parecen ser más susceptibles a infectarse por SARS-CoV-2 o a complicaciones graves (aunque teóricamente los cambios fisiológicos del embarazo cardiovasculares, respiratorios y de la coagulación podrían conferir mayor riesgo de morbilidad).⁵¹ La transmisión vertical de SARS-CoV-2 es sumamente improbable y no se ha demostrado hasta ahora. No hay evidencia de la existencia del virus en fluidos de genitales, líquido amniótico, muestras de cordón umbilical, leche materna o en hisopados faríngeos de neonatos inmediatamente después del nacimiento.^{51,52}

La baja viremia materna encontrada en esta infección también sugiere una siembra placentaria insignificante. Los casos de infección neonatal reportados probablemente provengan de transmisión horizontal. Datos actuales no sugieren

mayor riesgo de aborto o de pérdida temprana del feto en embarazadas con COVID-19.^{51,53} En estas pacientes se ha observado un riesgo de parto pretérmino espontáneo del 6% y un riesgo de ruptura prematura de membranas del 6% (lo que no difiere enormemente de lo esperado en la población general).⁵¹ También se han descrito restricción del crecimiento intrauterino fetal y pérdida del bienestar fetal intraparto. Parece muy improbable que la infección por SARS-CoV-2 cause defectos de nacimiento.⁵³

CONCLUSIONES

Es fundamental conocer las complicaciones sistémicas de la infección por SARS-CoV-2 al momento de manejar a estos pacientes, debido al potencial riesgo para la vida de las manifestaciones más graves (algunas de ellas llegan a ser incluso más letales que las complicaciones respiratorias). Por ello, es recomendable considerarlas de manera dirigida y otorgar un tratamiento oportuno en la medida de lo posible. Además, un porcentaje importante de pacientes manifestará de inicio síntomas extrapulmonares adicionales al cuadro clínico constitucional y respiratorio habitualmente descrito en la bibliografía, pudiendo ser el motivo de búsqueda de atención médica. Es necesaria la realización de más estudios para documentar extensamente estas asociaciones sistémicas, además de indagar si existen otras aún no descritas.

REFERENCIAS

- Osorio MF, Vaca RG. Extrapulmonary manifestations of SARS-CoV-2. A Brief Review. *Infect Dis Clin Pract* 2020; 28 (4): 196-199.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao Y, Ye R, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9 (1): 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020; doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Góngora-Gómez O, Gámez-Leyva LR. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Haban Cienc Méd* 2020; 19 (Supl.): e3378.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergeantanis E, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
- Kim HR, Lee YE, Kang MG, Lee SY, Lee JH, Shin MG. Coronavirus disease-19 and its hematological manifestations. *Blood Res* 2020; 55 (2): 71-74. doi: 10.5045/br.2020.2020121.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, Militello M. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (8): 461-468. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024.
- Lima R, Cortinhas-Filho C, Ferreira-Filho CM, Vaisman M, Cossenza A, Pinto-Rebello C, et al. Hemophagocytic syndrome and COVID-19. *Respir Med Case Rep* 2020; 31:1-4. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101162.
- Xion TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; 41: 1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Figueroa-Triana JF, Salas-Márquez DA, Cabrera-Silva JS, Alvarado-Castro CC, Buitrago-Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27 (3): 166-174.
- Clemente-Herrera A, Sánchez-De la Torre EJ, Enríquez-Contreras JM. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Méx* 2020; 36 (3): 357-364.
- Marschall A, Concepción-Suárez R, DeJuan-Bitriá C, Fernández-Pascual MC. Pericarditis aguda secundaria a COVID-19. *Emergencias* 2020; 32: 217-222.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Hu Y, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 2020; 142: 14-22. doi: 10.1111/ane.13266.
- Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological Associations of COVID-19. *Lancet* 2020; 19: 767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.



18. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
19. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: from epidemiology to clinical practice. *J Clin Med* 2020; 9: 1-29. doi: 10.3390/jcm9082506.
20. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 824-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
21. Moitinho MS, Belasco AGS, Barbosa DA, Fonseca CD. Acute kidney injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm* 2020; 73 (Suppl. 2): e20200354. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>.
22. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020; 12 (4): e7561. DOI: 10.7759/cureus.7561.
23. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia, Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 863-865. doi: 10.1002/jcsm.12589.
24. Liao MY, Duan P, Pan ZY, Cai YX, Fan W, Ping AS. Clinical features and histopathological changes of skeletal muscle in patients with COVID-19: Two case reports. *Research Square* 2020; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-45595/v1>.
25. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138 (5): 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
26. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The ocular manifestations and transmission of COVID-19: recommendations for preventions. *J Emerg Med* 2020; 59 (1): 137-140. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.060>.
27. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21 (4): 495-507. doi: 10.1007/s11154-020-09569-2.
28. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (7): 1027-1031. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>.
29. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV-2. *Postgrad Med J* 2020; 96: 412-416. doi: 10.1136/postgrad-medj-2020-137934.
30. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
31. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 1-11. doi: 10.20524/aog.2020.0506.
32. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (7): 1003-1006. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
33. Wong S, Lui R, Sung J. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35 (5): 744-748. doi: 10.1111/jgh.15047.
34. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
35. Jinyang G, Bing H, Jian W. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
36. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
37. Cai Q, Huang D, Yu H, Chen J, Liu L, Xu L, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 566-574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
38. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (5): 509-519. doi: 10.1177/2050640620924157.
39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
40. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv Preprint* 28 February 2020: 2020.2002.2026.20026971. DOI: 10.1101/2020.02.26.20026971.
41. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27: 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
42. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (5): e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
43. Catalá G, Galván C. COVID-19 y piel. *Actas Dermosifilog* 2020; 111: 447-449. DOI: 10.1016/j.ad.2020.04.007.
44. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19 – associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (4): 1118-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>.
45. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 486-492. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
46. Saleem H, Rahman J, Aslam N, Murtazaliev S, Khan S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: vulnerable or

- spread? A Systematic Review. *Cureus* 2020; 12 (5): e8207. DOI 10.7759/cureus.8207.
47. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1663-1664. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
48. Morand A, Fabre A, Pinodier P, Boutin A, Vanel N, et al. COVID-19 virus and children: What do we know? *Arch Pédiatr* 2020; 27: 117-118. doi: 10.1016/j.arcped.2020.03.001.
49. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
50. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams NM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
51. López N, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 519-518. doi: 10.1159/000508487.
52. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
53. Ortiz El, Herrera E, De la Torre A. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. *Colom Med* 2020; 51 (2): 1-8. doi: 10.25100/cm.v51i2.4271.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpare.com/index.php/MIM/login 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.v38i5.4763>

Reanimación hidrometabólica del paciente quemado. La pócima mágica

Hydrometabolic resuscitation of the burned patient. The magic potion.

Marco Antonio Garnica-Escamilla, Eunice Sofía Vargas-Torres, Oscar Miguel Marín-Landa, Paul Robledo-Madrid, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin, Pedro Alejandro Lomelí-Mejía, Josué Cadeza-Aguilar, Raúl Carrillo-Esper, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga

Resumen

La atención del paciente quemado continúa siendo un reto para el médico, debido a todos los procesos fisiopatológicos que ocurren de manera simultánea y en un mismo paciente. El paciente gran quemado es un paciente crítico en el que las intervenciones apropiadas generan cambios drásticos en la evolución y el desenlace. Este trabajo tiene como objetivo dar a conocer intervenciones indispensables que deben tomarse en cuenta en el tratamiento de los pacientes quemados graves para mejorar el pronóstico y disminuir la morbilidad y mortalidad, todas estas recomendaciones están basadas en información bibliográfica que puede servir como guía rápida para la atención del paciente. Tales estrategias consisten en la reanimación hídrica, nutrición, ventilación mecánica, manejo de hemoderivados, analgesia, manejo glucémico, control de la temperatura, entre otros.

PALABRAS CLAVE: Paciente quemado; reanimación; ventilación mecánica; analgesia.

Abstract

Care of burned patients continues to be a challenge for the attending physician, due to all the pathophysiology processes that develop at the same time in the same patient. The severe burn patient is a critical patient in which the specific interventions change drastically evolution and outcome. The objective of this paper is to provide a brief approach to various interventions and to provide a quick guide to the care of the patient. Such strategies consist of resuscitation, nutrition, mechanical ventilation, blood products management, analgesia, glycemic management, temperature control, and others.

KEYWORDS: Burn; Resuscitation; Mechanical ventilation; Analgesia.

Centro Nacional de Investigación y Atención a Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 16 de septiembre 2020

Aceptado: 2 de mayo 2021

Correspondencia

Marco Antonio Garnica Escamilla
teranestmarco@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Garnica-Escamilla MA, Vargas-Torres ES, Marín-Landa OM, Robledo-Madrid P, Tamez-Coyotzin EA, Lomelí-Mejía PA, Cadeza-Aguilar J, Carrillo-Esper R, Laredo-Sánchez EC, Sánchez-Zúñiga MJ. Reanimación hidrometabólica del paciente quemado. La pócima mágica. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1041-1049.

ANTECEDENTES

Las quemaduras son causa importante de lesión traumática que induce inflamación local y sistémica. La reanimación inicial del estado de choque, el manejo temprano de los problemas hemodinámicos y el manejo de la quemadura de la vía aérea son probablemente los responsables más importantes del aumento en la supervivencia. Sin embargo, el tratamiento del paciente quemado es complejo y requiere diversas estrategias. No existe en la actualidad un tratamiento único que garantice la recuperación del paciente. Se requiere la integración de varias estrategias que en conjunto incrementen el éxito en el tratamiento, tales estrategias podríamos nombrarlas los ingredientes necesarios para preparar la “pócima mágica” de la reanimación hidrometabólica del paciente quemado.

El objetivo de este trabajo es proporcionar una herramienta que ayude al personal médico y paramédico encargado de la atención del quemado grave en las estrategias necesarias para mejorar el pronóstico y reducir en lo posible la mortalidad en este grupo de pacientes, para lo cual se citan varias estrategias de manejo que sin ser excluyentes una de otras, se recomienda tenerlas en cuenta en el tratamiento de los pacientes, todo esto basado en la evidencia científica. Se citan los principales ingredientes necesarios para la elaboración de un tratamiento complejo al cual le nombramos la “pócima mágica”, para cuya elaboración se requieren varios ingredientes, teniendo en cuenta que la falta de alguno de ellos cambiará el resultado que se busque, que en el contexto médico se denominará reanimación hidrometabólica del quemado. Las estrategias de tratamiento son las siguientes.

FASE AGUDA

Reanimación hídrica

Evite reanimación con apego estricto a fórmulas

Se necesitarán grandes cantidades de volumen para reponer las pérdidas hídricas, por ello las soluciones indicadas son los cristaloideos; sin embargo, se ha observado que la reanimación con solución Ringer lactato evita la acidosis hiperclorémica en comparación con la administración de solución de cloruro de sodio en grandes cantidades. La administración de coloides se recomienda cuando haya pasado la fase de máxima alteración de la permeabilidad, es decir, a partir de las primeras 12 a 24 horas.

Para la reanimación inicial del paciente quemado generalmente se utiliza la fórmula de Parkland:

- $4 \text{ mL} \times \text{peso (kg)} \times \text{porcentaje de superficie corporal quemada (SCQ)}$

Se sugiere la utilización de la fórmula como un parámetro inicial de la reanimación hídrica y posteriormente dirigirla con base en metas de reanimación tradicionales y basada en variables macro y microdinámicas.

El apego estricto a fórmulas ha reportado la aparición de sobrecarga de líquidos e hiperclorémia, que condicionan alteraciones del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y de la perfusión renal cortical debido a que condicionan vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente.^{1,2}



Administración de vitamina C

Debido a la hipoperfusión en el estado de choque se produce un aumento significativo del aporte de oxígeno a los tejidos, esto exacerba la producción de radicales libres de oxígeno, lo que desencadena mayor daño celular y disfunción endotelial.

La vitamina C tiene efecto antioxidante cuando se administra en macrodosis de 66 mg/kg/h en las primeras 24 horas (máximo 24 g) en pacientes con quemaduras mayores al 20% de SCQ o con quemadura de la vía aérea. Esta intervención ha demostrado disminuir el requerimiento de líquidos, sin riesgos significativos de lesión renal.³

La administración de mantenimiento de 1 a 2 g al día genera estabilización endotelial y disminuye el edema y la coagulopatía, además de tener efectos en la regeneración tisular.⁴

Estrategias de transfusión restrictiva

El uso de hemoderivados genera inmunomodulación secundaria a la transfusión. Se recomienda uso de transfusión restrictiva para mantener concentraciones de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL.

Durante el sangrado transoperatorio se recomienda utilizar protocolos de transfusión masiva con relación concentrado eritrocitario y plasma fresco congelado 1:1.

El cumplimiento de protocolos y la existencia de guías clínicas para su uso adecuado seguramente contribuirán a reducir las transfusiones innecesarias y la gran variabilidad en los criterios para decidir la administración de este producto biológico que deben sustentarse en parámetros clínicos y exámenes complementarios. Se sugieren las siguientes pautas a la transfusión de hemoderivados en pacientes quemados:⁵

- En enfermos quirúrgicos normovolémicos sin enfermedad cardiopulmonar propuestos para intervención en breve plazo, solo se transfundirá si la cifra de hemoglobina es inferior a 7 g/dL, preferentemente durante el acto quirúrgico o en el posoperatorio inmediato.
- En enfermos con antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria está justificada la transfusión preoperatoria ante síntomas de descompensación (precordialgia, hipotensión ortostática, taquicardia que no responde a la reanimación con líquidos e insuficiencia cardiaca congestiva) y concentración de hemoglobina de 8 g/dL.
- En el periodo posoperatorio la transfusión debe considerarse ante una concentración de hemoglobina de 8 g/dL o síntomas de descompensación.

Evitar hipotermia

La temperatura en la habitación del paciente se recomienda entre 28 y 32 grados Celsius.

El paciente quemado es propenso a la hipotermia durante su tratamiento, especialmente durante la reanimación y posterior a eventos quirúrgicos. La hipotermia favorece la inestabilidad hemodinámica, coagulopatía y la aparición de infecciones. Es necesario tomar medidas activas (temperatura ambiente, soluciones calientes, manta térmica, entre los más mencionados) para que se conserve una temperatura corporal normal (36.5 a 37.5°C).⁶

Evitar el opioid creep

Los mecanismos de generación del dolor son multifactoriales.

En la fase aguda de las quemaduras se inicia analgesia con opioides; sin embargo, dosis altas

de estos fármacos se han asociado con mayor requerimiento de líquidos para la reanimación y con la aparición de disfunción miocárdica.

Administre terapia multimodal con base en el cuarto y quinto piso del ascensor analgésico para control del dolor del paciente quemado.⁷

Descartar quemaduras de la vía aérea

El diagnóstico de quemadura de la vía aérea se sospechará cuando el paciente muestre signos y síntomas sugerentes.⁸ **Cuadro 1**

La visión directa mediante laringoscopia directa con el paciente despierto realizada de manera suave puede ser una herramienta útil para evaluar quemadura de la vía aérea superior y evitará realizar intubaciones innecesarias en pacientes con quemadura facial sin quemadura de la vía aérea. **Cuadro 2**

El diagnóstico de certeza se establecerá mediante la fibrobroncoscopia, que permitirá conocer el tipo de lesión física de la mucosa respiratoria y su localización (supra o infraglótica).

Los pacientes con quemadura de la vía aérea requerirán mayor aporte de volumen para reanimarlos y tendrán invariablemente mayor incidencia de repercusiones pulmonares de manera temprana, lo que incrementa de manera directa la mortalidad del paciente.⁸

Cuadro 1. Datos clínicos de sospecha de quemadura de vía aérea

Signos	Síntomas
Quemadura nasal con destrucción de vibrisas	Estertores
Quemadura de labios y boca	Sibilancias
Eritema o edema nasal y orofaríngeo	Evaluar intoxicación por CO ₂
Espujo carbonáceo	
Disfonía, tos, sonidos respiratorios guturales	

Cuadro 2. Indicaciones y consideraciones del paciente quemado de requerir intubación endotraqueal

Indicación absoluta
Ronquera y estridor que no responden rápidamente al tratamiento
Gases arteriales con FiO ₂ baja
Disminución del nivel de conciencia, con incapacidad para proteger la vía aérea
Concentraciones de carboxihemoglobina > 10 y depresión del estado de alerta
Indicación relativa
Quemadura facial
Lesiones producidas en espacios cerrados
Quemaduras extensas
Comorbilidades asociadas que limiten el tratamiento óptimo
Poco probable de requerir intubación endotraqueal
No se observan quemaduras faciales ni de la cavidad oral
El paciente no muestra disfonía ni estridor
Lesiones producidas en espacios abiertos
El paciente está consciente

Ventilación mecánica

Los pacientes quemados con ventilación mecánica invasiva requieren un manejo metódico, empezando por la selección de un modo ventilatorio. Las configuraciones que deben considerarse cuando se inicia la ventilación mecánica incluyen el disparo, la sensibilidad, la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, el PEEP, el flujo y fracción de oxígeno inspirado (FiO₂).⁹

- El disparo puede activarse por presión o por flujo. Una sensibilidad de disparo de



-1 a -3 cm H₂O o activación por flujo, la sensibilidad del activador generalmente se establece en 2 L/min.¹⁰

- Una estrategia de protección pulmonar (6 a 8 mL por kg de PBW) con un PEEP > 5 cm H₂O y titular de acuerdo con mecánica.^{9,11,12,13}
- Usar una estrategia de protección pulmonar: presión meseta de las vías respiratorias < 30 cm H₂O, pueden usarse otras herramientas, como DP, strain; sin embargo, la evidencia en quemados no está determinada, todas estas herramientas son con el fin de disminuir el riesgo de VILI.¹³
- La frecuencia respiratoria puede ser entre 12 y 16 respiraciones por minuto y puede aumentar o disminuir gradualmente para lograr el pH y la PaCO₂ deseados.^{9,14}
- El flujo inspiratorio, las tasas de flujo máximo de 60 L por minuto pueden ser suficientes exceptuando que tenga enfermedades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.^{9,14}
- La fracción de oxígeno inspirado debe ser individualizada, generalmente se persiguen objetivos de saturación del 90-96% arterial, debiendo evitar la hiperoxia.¹⁵

Nutrición temprana

La nutrición enteral temprana disminuye el catabolismo y mejora el pronóstico. Siempre es preferible el uso de nutrición por vía enteral; la nutrición temprana (dentro de las primeras 72 horas) y adecuada en micro y macronutrientes es necesaria para garantizar los sustratos necesarios y favorecer la regeneración de los tejidos.^{16,17,18} **Cuadro 3**

Debido a los elevados requerimientos que tiene el gran quemado, puede ser necesario el uso concomitante de alimentación parenteral.^{17,18}

Los requerimientos calóricos deben calcularse con base en calorimetría indirecta o uso de fórmulas, cada una de ellas con ventajas y desventajas.

Existen diversas fórmulas para cálculo de requerimientos energéticos en el quemado (**Cuadro 4**), la fórmula de Toronto es la más utilizada; sin embargo, debe ajustarse a las comorbilidades asociadas con la quemadura.¹⁹

Calorimetría indirecta

La calorimetría indirecta mide las concentraciones de oxígeno (O₂) y dióxido de carbono (CO₂) en los gases inhalados, es el método ideal para el cálculo de nutrientes; sin embargo, no todos los centros de quemados cuentan con este recurso y tiene varias desventajas y limitaciones, especialmente en pacientes con ventilación.²⁰

Micronutrientes

Son compuestos necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo que pueden administrarse vía oral en la dieta diaria, enteral o parenteral, éstos son las vitaminas y los oligoelementos, también llamados elementos traza.²¹ **Cuadro 5**

Control glucémico

La hiperglucemia puede dar lugar a complicaciones y un resultado evolutivo adverso. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre se asocian con el incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con quemaduras, ya que pueden causar disfunción de los neutrófilos, disminución de la actividad bactericida intracelular y de la opsonización, lo que participa en el incremento en la incidencia de infecciones. Las altas concentraciones de glucosa en las células ocasionan disfunción mitocondrial, activando vías inflamatorias y modificando el

Cuadro 3. Nutrición en el paciente quemado. Resumen de recomendaciones generales de aportes de macro y micronutrientes

Recomendaciones	
Indicación	La terapia nutricional debe iniciarse preferentemente dentro de las primeras 12 horas después de la lesión
Vía de administración	Se recomienda la administración enteral, la administración parenteral es raramente indicada
Requerimiento calórico y fórmula sugerida	Recomendamos considerar la calorimetría indirecta como el patrón de referencia para evaluar los requerimientos de energía. Si no está disponible, recomendamos utilizar la fórmula de Toronto en adultos y la fórmula de Schoffield en niños
Control glucémico	Limitar la administración de carbohidratos (60% del total de la dieta). Mantener las concentraciones de glucosa por debajo de 140 mg/dL, usando infusión continua de insulina en caso necesario
Lípidos y micronutrientes	Se sugiere la administración de lípidos menor al 35% del total del requerimiento calórico calculado. Además de la vigilancia continua de éstos Se sugiere la adición de cinc, cobre, selenio y vitamina B ₁ , C, D y E
Proteínas	El requerimiento proteico es más alto respecto al de otros pacientes, debe establecerse entre 1.5 y 2.0 g/kg al día en adultos y 1.5 a 3.0 g/kg al día en niños Considerar la administración de complementos de glutamina (o alfa-cetoglutarato de ornitina) pero no de arginina
Modulación metabólica	Se recomiendan estrategias no nutricionales para atenuar el hipermetabolismo e hipermetabolismo en pacientes adultos y niños (control de la temperatura, escisión quirúrgica temprana, betabloqueadores no selectivos y administración de oxandrolona) Se recomienda la administración de hormona de crecimiento en niños con porcentaje de quemadura mayor al 60% de superficie corporal

Cuadro 4. Principales fórmulas para el cálculo de requerimiento energético en el paciente quemado

Fórmula	Comentarios
Harris- Benedict Hombres: $66.5 + 13.8 (\text{peso en kg}) + 5 (\text{talla en cm}) - 6.76 (\text{edad en años})$ Mujeres: $65.5 + 9.6 (\text{peso en kg}) + 1.85 (\text{talla en cm}) - 4.68 (\text{edad en años})$ Factor de estrés ajustado: 1.2- 2.0	La fórmula de Harris-Benedict es la fórmula aceptada para la estimación de energía basal. Se sugiere como factor de estrés 1.2, 1.5 hasta 2.0, ya que induce cambios drásticos en el cálculo
Curreri Edad 16-59 años: $25 (\text{peso en kg}) + 40 (\text{SCQ})$ Edad mayor a 60: $20 (\text{peso en kg}) + 65 (\text{SCQ})$	Esta fórmula frecuentemente sobreestima los requerimientos calóricos
Davies y Lilijedahl $20 (\text{peso en kg}) + 70 (\text{SCQ})$	Sobreestima los requerimientos calóricos principalmente en los pacientes con superficie corporal quemada extensa
Ireton-Jones Pacientes ventilados: $1784 - 11 (\text{edad en años}) + 5 (\text{peso en kg}) + (244 \text{ paciente masculino}) + (239 \text{ en traumatismo}) + (804 \text{ en lesión por quemadura})$ Pacientes no ventilados: $629 - 11 (\text{edad en años}) + 25 (\text{peso en kg}) - (609 \text{ si es obeso})$	Esta fórmula compleja permite el cálculo de energía en pacientes con ventilación, traumatismo y quemaduras e incluye un factor de obesidad
Toronto $-4343 + 10.5 (\text{SCQ}) + 0.23 (\text{calorías consumidas las 24 horas previas}) + 0.84 (\text{estimación con Harris-Benedict}) + 114 (\text{temperatura en } ^\circ\text{C}) - 4.5 (\text{días posquemadura})$	Una fórmula complicada que requiere recolectar datos previos del paciente, no siempre disponibles

SCQ: superficie corporal quemada.



Cuadro 5. Vitaminas, oligoelementos y elementos traza recomendados en el paciente quemado

Micronutrientes	Dosis en adultos quemados
Vitamina A (UI)	10,000
Vitamina D (UI)	-
Vitamina E (UI)	-
Vitamina C (mg)	1000
Vitamina K (μ g)	-
Folatos (μ g)	1000
Cobre (mg)	4.0
Hierro (mg)	-
Selenio (μ g)	300-500
Cinc (mg)	25-40

sistema inmunitario innato, y está relacionado con el daño endotelial y de la microcirculación por reducción de la reactividad vascular y producción endotelial de óxido nítrico. Además, la hiperglucemia aguda facilita la lisis de proteínas incrementando el riesgo de complicaciones cardiacas, hemodinámicas, insuficiencia renal aguda y muerte. Las concentraciones glucémicas recomendadas en el paciente quemado son de 100 a 140 mg/dL. La infusión de insulina debe iniciarse cuando la glucemia sea superior a 180 mg/dL; la vía intravenosa es de elección en el paciente quemado. Debe evitarse la variabilidad de la glucemia puesto que se comporta como un predictor independiente de mortalidad en la enfermedad crítica.^{22,23}

Tratamiento quirúrgico temprano

La cobertura cutánea temprana es el patrón de referencia en el tratamiento quirúrgico del paciente quemado.

La escisión tangencial temprana propuesta por Janzakovic ha demostrado ser el método resolutivo de quemaduras profundas, con lo que se disminuye el sangrado transoperatorio y el riesgo

de complicaciones asociadas, como infecciones y sepsis, además de preservar la mayor parte de tejido viable subyacente.²⁴

La herida puede cubrirse con un autoinjerto, aloinjerto o con sustitutos sintéticos de la piel. Si no se dispone de un lecho receptor sano, deberán considerarse otras opciones reconstructivas. Por tanto, el tratamiento quirúrgico se enfocará en la cobertura cutánea temprana.

FASE DE MANTENIMIENTO

Administración temprana de betabloqueadores

La administración de betabloqueadores logra disminuir los requerimientos de oxígeno periférico, sin afectar la capacidad del paciente de incrementar su gasto energético. Los betabloqueadores no selectivos atenúan la respuesta hiperadrenérgica y frenan el hipermetabolismo.^{25,26}

La recomendación respecto a la administración de betabloqueadores es la siguiente:

- Propranolol dosis 0.1 a 3.0 mg/kg al día.
- Disminución de frecuencia cardiaca 25%.

Administración de anabólicos

Los esteroides andrógenos anabólicos, como la oxandrolona, promueven la síntesis de proteínas, la retención de nitrógeno, el crecimiento del músculo esquelético y la disminución del tiempo de cicatrización. Los pacientes que reciben oxandrolona recuperan la masa magra dos a tres veces más rápido que con la nutrición sola.

Aunque en México no existe una presentación vía oral, la dosis recomendada es de 20 mg al día. Se han prescrito otros derivados sintéticos de la testosterona con beneficios similares.^{27,28}

CONCLUSIONES

La lesión por quemadura representa un problema de salud pública, que afecta a la población en general, y es causa importante de mortalidad en todas las edades. La evaluación inicial y la reanimación de un paciente con quemaduras son el primero de una larga serie de pasos en el tratamiento del paciente, que van desde los cuidados críticos y la curación de heridas hasta el proceso de rehabilitación y reintegración a la sociedad.

Muchos mediadores son producidos o liberados después de una lesión térmica. Éstos juegan papeles importantes en la patogénesis del edema y las anomalías cardiovasculares de la lesión por quemadura. Los mecanismos exactos son de considerable interés clínico para el desarrollo de la modulación farmacológica del edema, la inflamación y el estado de choque.

Mediante un manejo sistémico y un abordaje multidisciplinario, se pretende mejorar la respuesta hipermetabólica del paciente, incluido el control ambiental, la escisión de tejido lesionado, reducir la estimulación inflamatoria, el soporte nutricional y las terapias farmacológicas ya descritas.

Otras estrategias terapéuticas se han ideado para intentar reducir la respuesta inflamatoria del paciente, por lo que seguramente gracias a la investigación constante y continua, la reanimación hidrometabólica del paciente quemado irá mejorando respecto a lo que hoy se conoce. La fórmula mágica es, entonces, el acierto en la toma de decisiones basadas en el conocimiento científico actual, que mejora y repercute en el pronóstico y supervivencia del paciente.

REFERENCIAS

- Ehrl D, Heidekrueger PI, Rubenbauger J, Ninkovic M, Broer N. Impact of prehospital hypothermia on the outcomes of severely burned patients. *J Burn Care Res* 2018; 39 (5): 739-743. DOI: 10.1093/jbcr/irx033.
- Theron A, Bodger O, Williams D. Comparison of three techniques using the Parkland Formula to aid fluid resuscitation in adult burns. *Emerg Med J* 2014; 31 (9): 730-5. doi: 10.1136/emermed-2013-202652.
- Ambrosoni M, Telechea H, Cristiani F, Manaro B, Pizarro M, Menchaca A. Severely burned patients: a treatment proposal for the Intensive Care Unit of Pereira Rossell Hospital Center. *Arch Pediatric Urug* 2018; 129-134. <https://doi.org/10.31134/ap.89.2.8>.
- Rizzo JA, Rowan MP, Driscoll IR, Chung KK, Friedman BC. Vitamin C in Burn Resuscitation. *Crit Care Clin* 2016; 32-4: 539-546. doi: 10.1016/j.ccc.2016.06.003.
- García E. Transfusional standards in the surgical patient. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* 2013; 12 (3).
- Ziegler B, Kenngott T, Fischer S, Hundeshagen G. Early hypothermia as risk factor in severely burned patients: A retrospective outcome study. *Burn Center and Plastic Surgery, Unfallkrankenhaus Berlin* 2019: 2-3.
- Tully A, Anderson L, Adams W, Mosier MJ. Opioid creep in burn center discharge regimens: Doubled amounts and complexity of narcotic prescriptions over seven years. *Burns* 2019; 45: 328-334. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.004.
- Pedrerros C, Longton C, Whittle S, Villegas J. Inhalation injury in burned patient: A review. *Unidad de Cuidados Intensivos Pacientes Quemados. Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago, Chile. Rev Chil Enf Respir* 2007; 23: 117-124.
- Tobin MJ, Jubran A. Weaning from mechanical ventilation. In: Tobin MJ. *Principles & Practice of Mechanical Ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2013: 139-158.
- Hill L, Pearl R. Flow triggering, pressure triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000; 28: 579. doi: 10.1097/00003246-200002000-00054.
- Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369: 428. doi: 10.1056/NEJMoa1301082.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159. doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1159.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson T, Wheeler A. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- Rackley C, MacIntyre N. Low tidal volumes for everyone? *Chest* 2019; 783-791. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.007.
- O'Driscoll B, Howard L, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Resp Res* 2017; 4: 1-20. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000170.



16. Mendonça NM, Gragnani AL, Masako F. Burns, metabolism and nutritional requirement. *Nutr Hosp* 2011; 26 (4): 692-700. doi: 10.1590/S0212-16112011000400005.
17. Atiyeh BS, Gunn SWA, Dibo SA. Nutritional and pharmacological modulation of the metabolic response of severely burned patients: review of the literature (Part 1). *Ann Burns Fire Disasters* 2008; 21 (2): 63-72.
18. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger M. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013; 32: 497-502. doi: 10.1016/j.clnu.2013.02.012.
19. Shields B, Doty K, Chung K, Wade C, Aden J, Wolf S. Determination of resting energy expenditure after severe burn. *J Burn Care Res* 2013; 34 (1): e22-8. doi: 10.1097/BCR.0b013e318254d2d5.
20. Kurmis R, Parker A, Greenwood J. The use of immunonutrition in burn injury care: where are we? *J Burn Care Res* 2010; 31 (5): 677-91. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181eebf01.
21. Alves SA, Jardini FB, Ceragioli OF, Fraga PS, José NF. Terapia nutricional em queimaduras: uma revisão. *Rev Bras Queimaduras* 2012; 11 (3): 135-41.
22. Manzanares W. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Cátedra de Medicina Intensiva, Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina-UDELAR, Montevideo, Uruguay* 2009. DOI: 10.1016/j.medin.2009.10.003.
23. Pérez-Calatayud A, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagón ED. Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia. *Cir Cir* 2017; 85 (1): 93-100. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.026.
24. Herdon DN. *Total burn care*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 170-172.
25. Auger OS, Jeschke MG, Samadi O. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *BBA-Molecular Basis of Disease* 2017; 311: E436-E448. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.02.019.
26. Flores O, Stockton K, Roberts JA, Muller MJ, Paratz JD. The efficacy and safety of adrenergic blockade post burn injury: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80 (1): 146-55. doi: 10.1097/TA.0000000000000887.
27. Hart D, Wolf S, Ramzy PI, Chinkes D, Beauford R, Ferrando AA, et al. Anabolic effects of oxandrolone after severe burn. *Ann Surg* 2001; 233 (4): 556-564. doi: 10.1097/00000658-200104000-00012.
28. Real DS, Reis RP, Piccolo MS, Okamoto RH, Gragnani A, Ferreira LM. Oxandrolone use in adult burn patients. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cir Bras* 2014; 29 (suppl 3): 68-76. doi: 10.1590/s0102-86502014001700013.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4802>

Acidosis metabólica: de principio a fin

Metabolic acidosis: from beginning to the end.

Jesús Salvador Sánchez-Díaz,¹ Karla Gabriela Peniche-Moguel,¹ Enrique Antonio Martínez-Rodríguez,² Gerardo Rivera-Solís,¹ Luis Del Carpio-Orantes,⁴ Orlando Rubén Pérez-Nieto,⁵ Eder Iván Zamarrón-López,⁶ Enrique Monares-Zepeda³

Resumen

La acidosis metabólica es el trastorno ácido base más complejo de estudiar, originada como consecuencia de la pérdida de bicarbonato; la ganancia de hidrogeniones o la falta de eliminación de éstos hace de su origen una multifactoriedad, convirtiendo su abordaje diagnóstico y terapéutico muy temido por la mayoría de los médicos clínicos, por lo que a través de esta revisión narrativa se pretende exponer de manera práctica la fisiología, la fisiopatología, etiología, diagnóstico y opciones terapéuticas para que el médico, de forma sencilla, ponga en práctica lo “complejo” y comprenda de principio a fin este trastorno.

PALABRAS CLAVE: Acidosis metabólica; bicarbonato; hidrogeniones.

Abstract

Metabolic acidosis is the most complex acid-base disorder to study, originated as a consequence of the loss of bicarbonate; the gain of hydrogen ions or the lack of elimination of these makes its etiology a multifactorial nature, making its diagnostic and therapeutic approach very feared by most clinical doctors, so, through this narrative review it is intended to expose in a practical way the physiology, pathophysiology, etiology, diagnosis and therapeutic options so that the doctor, in a simple way, puts the “complex” into practice and understands this disorder from beginning to the end.

KEYWORDS: Metabolic acidosis; Bicarbonate; Hydrogen ions.

¹ Terapia Intensiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México.

² Anestesiología.

³ Terapia Intensiva. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

⁴ Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México.

⁵ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General San Juan del Río, Querétaro, México.

⁶ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Ángeles Tampico, Tamaulipas, México.

Recibido: 29 de septiembre 2020

Aceptado: 1 de marzo 2021

Correspondencia

Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Martínez-Rodríguez EA, Rivera-Solís G, Del Carpio-Orantes L, Pérez-Nieto OR, Zamarrón-López EI, Monares-Zepeda E. Acidosis metabólica: de principio a fin. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1050-1062.

ANTECEDENTES

Las alteraciones ácido base pueden ser la única razón para hospitalizar a un paciente. La acidosis metabólica es un hallazgo común, tiene relación con los resultados y podría ser un predictor independiente de mortalidad. El término “acidemia” se utiliza para definir el estado ácido base total, reflejado a través del pH sérico. Por ejemplo, un paciente puede tener múltiples “acidosis” que contribuyen a la acidemia neta. En términos sencillos acidemia alude a la disminución del pH (< 7.35) y acidosis a la causa de esa disminución. **Figura 1**

La acidosis metabólica aparecerá como consecuencia de la pérdida de bicarbonato (renal o gastrointestinal), la ganancia de hidrogeniones (endógenos o exógenos) o por falta de eliminación de éstos (renal) **[Figura 2]** y estará presente hasta en el 64% de los pacientes en estado grave.^{1,2}

DEFINICIÓN

La acidosis metabólica se caracteriza por descenso del potencial de hidrogeniones (pH < 7.35),

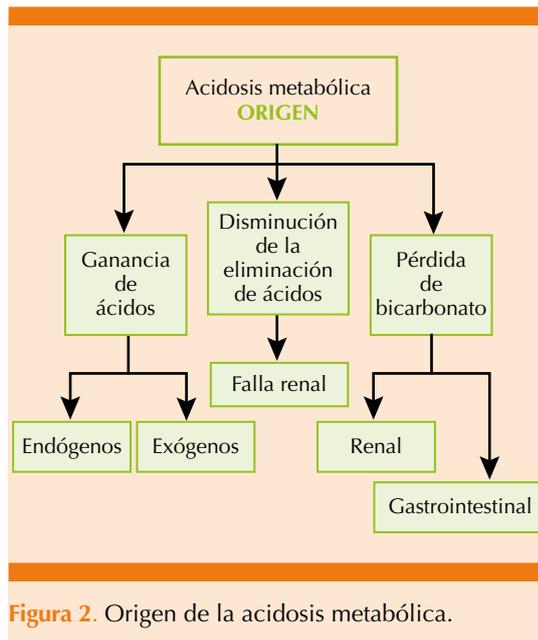


Figura 2. Origen de la acidosis metabólica.

descenso del bicarbonato ($\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$) o de la base ($B < -2 \text{ mEq/L}$), lo que ocasionará descenso de la presión de dióxido de carbono para “compensar”. Los valores mencionados son a nivel del mar.^{2,3} **Figura 3**

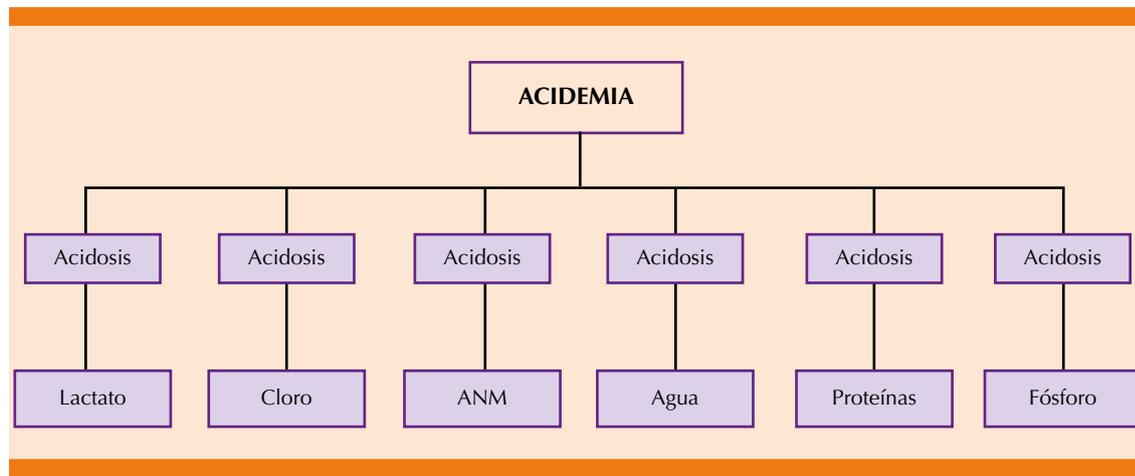


Figura 1. Acidemia y acidosis.

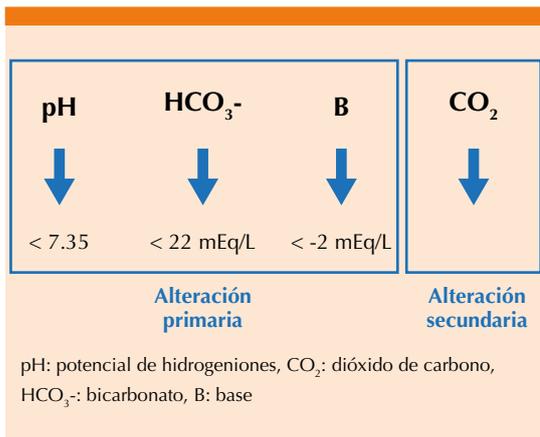


Figura 3. Definición de acidosis metabólica.

Un panel de expertos en Francia publicó una guía para el diagnóstico y manejo de la acidosis metabólica, refiere que el déficit de base no debería preferirse sobre el bicarbonato para identificar acidosis metabólica (*Grado 2, acuerdo fuerte*) debido a que en el contexto clínico no existe diferencia.⁴ La escuela de Boston y la de Copenhague no coinciden en cuál es la mejor herramienta para valorar las alteraciones metabólicas de los problemas ácido base.^{5,6} **Figura 4**

La acidosis metabólica puede ser aguda (duración de minutos a días) o crónica (duración de

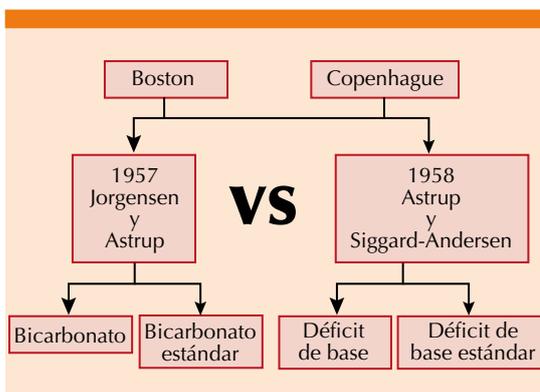


Figura 4. Escuela de Boston y de Copenhague.

semanas a años). Si la acidosis metabólica es aguda o crónica, entonces las causas subyacentes y los efectos adversos resultan diferentes. La acidosis metabólica aguda es ocasionada con más frecuencia por la sobreproducción de ácidos o por falta de eliminación de los mismos, por otro lado, la acidosis metabólica crónica a menudo refleja pérdida de bicarbonato, acidificación renal deteriorada o ambas. Estudios sugieren que los resultados en los pacientes con acidosis metabólica son dependientes del ion causal más que de la acidosis metabólica *per se*.^{1,7}

FISIOPATOLOGÍA

Para entender el desarrollo de la acidosis metabólica debemos considerar los siguientes factores clave:^{7,8}

- Carga de ácidos endógenos y exógenos
- Pérdida de bicarbonato y acidificación renal deteriorada

Carga de ácidos endógenos y exógenos

La principal fuente de liberación de hidrogeniones (H⁺) ocurre al hidrolizar la adenosina trifosfato (ATP), representando un 90% de los 150,000 mmol al día que se producen, gran parte de éstos son recapturados en procesos metabólicos e integrados nuevamente a la formación de ATP de tal forma que no modifican el pH. La excreción de ácidos por el cuerpo puede ser a través de:⁸

- Ácidos volátiles (CO₂).
- Ácidos orgánicos (cetonas y ácido láctico).
- Ácidos inorgánicos (fosfatos y sulfatos).

Se producen aproximadamente 15,000 mmol de CO₂ diariamente. En el contexto de metabolismo



aerobio, el incremento de CO_2 en los tejidos puede reflejar mayor metabolismo oxidativo o mayor consumo de carbohidratos en la dieta. Por otra parte, este incremento de CO_2 puede ser consecuencia de aumento del metabolismo anaerobio. La ventilación alveolar es el principal determinante de la eliminación de CO_2 .^{9,10}

La reacción del CO_2 con el agua (H_2O) producirá ácido carbónico (H_2CO_3^-), que se disocia en HCO_3^- y en H^+ ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3^- \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$). Cuando los H^+ incrementan, el pH disminuye, pero es amortiguado por el HCO_3^- . Cuando los grupos hidroxilo (OH^-) incrementan, el pH aumenta, pero es amortiguado por el H_2CO_3^- . Los mecanismos renales y extrarrenales responden al aumento de la PCO_2 evitando la pérdida de HCO_3^- .¹¹

En condiciones dietéticas y metabólicas normales, la producción promedio neta de ácido es de 1 mmol/kg al día en el adulto y 1 a 3 mmol/kg al día en bebés y niños. Las anormalidades en el metabolismo intermedio, como las que ocurren en la cetogénesis y en la síntesis de ácido láctico (carga endógena), la ingesta de sustancias que se metabolizan en ácidos orgánicos, como metanol o etilenglicol (carga exógena), pueden aumentar la producción de ácidos.^{12,13} De las cetonas: acetona, ácido acetoacético (acetoacetato) y ácido β -hidroxibutírico (BHB), solo el acetoacetato y el BHB causan acidosis metabólica. Los dos implicados en la cetogénesis son: tejido adiposo e hígado. La deficiencia de insulina causa lipólisis. Durante la lipólisis, los ácidos grasos libres se forman a partir de los triglicéridos en el adipocito, son liberados a la sangre y transportados al hígado donde serán oxidados. El acetoacetato y el BHB se disocian en el líquido corporal produciendo H^+ con disminución del pH y del HCO_3^- , desarrollando acidosis metabólica de brecha aniónica elevada. Los términos lactato y ácido láctico se usan indistintamente, aunque el lactato es el que circula predominantemente

en el cuerpo a un pH de 7.4, cuando se agrega un H^+ o se ioniza el lactato obtendremos ácido láctico, el cual producirá acidosis metabólica. Según la visión clásica, por glucólisis se produce piruvato, que pasa a las mitocondrias para dar energía a través del ciclo de Krebs. En condiciones anaerobias se convierte en ácido láctico, que se disocia en lactato y protones de H^+ . El lactato se produce de: L-lactato y D-lactato. El L-lactato es el predominante en sujetos sanos y el D-lactato generalmente se sintetiza a partir de bacterias. La mayor parte de los laboratorios solo miden L-lactato. Es importante mencionar la diferencia entre hiperlactatemia, que se define por concentraciones séricas de lactato de 2 a 5 mmol/L sin acidosis, mientras que en la acidosis láctica se observan concentraciones elevadas de lactato más acidosis metabólica leve a severa. Tradicionalmente, y de acuerdo con la clasificación de Cohen, la acidosis láctica se divide en hipoxémica tipo A y no hipoxémica tipo B (B1: enfermedad subyacente, B2: medicamentos o tóxicos, B3: errores innatos del metabolismo).^{14,15} Los alcoholes tóxicos (metanol, etilenglicol) causan acidosis metabólica convirtiéndose en ácidos carboxílicos a través del metabolismo del alcohol deshidrogenasa (ADH) y el aldehído deshidrogenasa (ALDH). Estos ácidos son aniones no medidos y, por tanto, causan brecha aniónica elevada e incremento del hiato osmolar.¹⁶

Los ácidos inorgánicos más representativos son los fosfatos y los sulfatos, son producto principalmente de las proteínas (aminoácidos) de la dieta. El hígado es responsable de la producción y de la eliminación de ácidos. El hígado también consume H^+ al eliminar lactato por oxidación o gluconeogénesis, ambos procesos consumen protones. En condiciones de salud, el 70% del lactato administrado sufre oxidación y genera HCO_3^- con una vida media de 15 minutos. Representan solo el 5% de los ácidos débiles en el plasma. Al igual que la albúmina incluye acidosis

por incremento de la diferencia de iones fuertes efectiva (DIFE).¹⁷

Pérdida de bicarbonato y acidificación renal deteriorada

En una persona sana, la acidosis metabólica no ocurre porque los riñones excretan la carga de ácido y mantienen el HCO_3^- sérico en alrededor de 24 mEq/L. El mantenimiento del HCO_3^- se logra mediante tres mecanismos renales:

- Reabsorción del HCO_3^- filtrado.
- Generación de nuevo HCO_3^- por excreción de ácido titulable.
- Formación de HCO_3^- a partir de la generación de amonio (NH_4^+).

El HCO_3^- se filtra libremente en el glomérulo. La carga diaria filtrada (concentración plasmática x tasa de filtración glomerular) de HCO_3^- es de 4320 mEq (24 mEq/L x 180 L/día = 4320 mEq/día). Casi todo este HCO_3^- es reabsorbido por los segmentos tubulares de la nefrona, mientras que la excreción urinaria es insignificante (< 3 mEq). La reabsorción de HCO_3^- en los segmentos tubulares de la nefrona se puede resumir de la siguiente manera: túbulo proximal: 80%, asa de Henle: 10%, túbulo distal: 6% y túbulo colector: 4%. En el túbulo proximal la reabsorción ocurre debido a la secreción de H^+ en la luz tubular a través de la isoforma 3 del intercambiador Na/H (NHE_3). Los H^+ se combinan con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3^- , la membrana tubular es rica en anhidrasa carbónica, que divide H_2CO_3^- en H_2O y CO_2 . El CO_2 se difunde en la célula donde se hidrata para formar H_2CO_3^- en presencia de anhidrasa carbónica, posteriormente este H_2CO_3^- se deshidrata para formar H^+ y HCO_3^- . Los H^+ son secretados posteriormente para iniciar el ciclo de nuevo.¹⁸

En general, se recupera un HCO_3^- por cada H^+ que se secreta en la luz tubular. Este mecanismo por sí solo no repone todo el HCO_3^- perdido para amortiguar la carga ácida diaria. El HCO_3^- adicional debe generarse de la siguiente manera: cada vez que se secreta un H^+ en el túbulo, se combina con el HCO_3^- filtrado o con dos amortiguadores urinarios importantes: HPO_4^{2-} (fosfato ácido) y NH_3 (amoníaco), para formar H_2PO_4^- (fosfato diácido) y NH_4^+ (amonio), respectivamente. Por cada H^+ que se combina con HPO_4^{2-} se forma un nuevo HCO_3^- y se reabsorbe. El proceso es diferente cuando NH_3 se convierte en NH_4^+ . En esta conversión el HCO_3^- se produce a partir del metabolismo de la glutamina. Además de la generación del nuevo HCO_3^- , los amortiguadores urinarios también ayudan a mantener el pH ácido de la orina (4.5 a 6.0). Si estos amortiguadores no existieran, la carga de ácidos diaria se excretaría en la orina y su pH sería menor de 4.5. En ausencia de amortiguadores urinarios un individuo tendría que excretar 1750 L de orina para eliminar 70 mmol/L de ácido. Alrededor del 40% de los H^+ se excretan como fosfato y el 60% restante como amonio. La contribución del fosfato a la excreción de ácido urinario se denomina acidez titulable, que se define como el número de equivalentes de iones hidroxilo necesarios para titular una unidad de volumen de orina ácida al pH de la sangre (es decir, pH de 7.40). Por tanto, la cantidad de iones hidroxilo utilizados en la titulación es igual a la cantidad de iones H^+ que se almacenaron en la luz tubular.¹⁹

La mayor parte del amoníaco (NH_3) existe en forma de amonio (NH_4^+). Este sistema $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ es importante en la generación de HCO_3^- . El NH_4^+ se forma a partir del metabolismo de los aminoácidos y la mayor parte se usa para la síntesis de urea. Sin embargo, parte de este NH_4^+ se usa para la síntesis de glutamina, la cual, en el túbulo proximal, se convierte en glutamato y NH_4^+ . El glutamato se metaboliza a α -cetoglutarato, la

enzima responsable de esta conversión es la glutamato deshidrogenasa. El α -cetoglutarato producido se convierte en HCO_3^- . El resultado neto del metabolismo de la glutamina es la formación de dos NH_4^+ y dos HCO_3^- . El NH_3 es excretado en forma de NH_4^+ como amortiguador urinario. Para que el NH_4^+ se excrete en la orina, debe secretarse y transportarse desde el túbulo proximal al conducto colector cortical, principal segmento de la nefrona que secreta y excreta el 80% del NH_4^+ en la orina. El NH_4^+ se forma en la luz tubular por combinación de NH_3 más H^+ y se excreta en la orina. En general, el NH_4^+ se excreta con el Cl^- a nivel urinario. Un paciente sano tiene una brecha aniónica urinaria de neutra a negativa (0 a -50) ($\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$), lo que sugiere una excreción adecuada de NH_4^+ . Por otro lado, una brecha aniónica urinaria positiva (0 a +50) ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ > \text{Cl}^-$) indica un defecto en la excreción urinaria de NH_4^+ . Otra razón para el mantenimiento del pH ácido de la orina es la concentración relativamente baja de HCO_3^- (< 3 mEq/L de orina). La pérdida urinaria de $\text{HCO}_3^- > 5$ mEq/L elevaría el pH por encima de 6.0 y haría la orina alcalina. No debemos olvidar la excreción neta de ácidos, que resulta de la suma del NH_4^+ más la acidez titulable menos el HCO_3^- , por tanto, la excreción neta de ácidos refleja la cantidad de excreción de H^+ en forma de amortiguadores urinarios.^{20,21}

CAUSA

Las causas de la acidosis metabólica son tres de forma general:²²

- Ganancia de hidrogeniones.
- Falta de eliminación de hidrogeniones.
- Pérdida de bicarbonato.

Es importante reflexionar que si determinamos el “origen de la acidosis metabólica” podremos

proporcionar tratamientos más específicos y dirigidos, en este sentido, la evolución y los resultados mejorarán. Cuando combinamos el déficit de base con el modelo de Stewart podemos evaluar la causa probable de la acidosis metabólica: incremento del agua, hipercloremia, hiperproteinemia, hiperfosfatemia, incremento de los aniones no medidos e incremento del ácido láctico.²³ **Figura 5**

La falta de eliminación de hidrogeniones (ácidos) ocurre en la lesión renal aguda (LRA) o en la enfermedad renal crónica (ERC) por acidificación renal deteriorada. La mayor parte de estas afecciones se asocian con acidosis metabólica de brecha aniónica elevada.²⁰ Por otro lado, la pérdida de bicarbonato se observa en la acidosis metabólica hiperclorémica, afección que se asocia con brecha aniónica normal. El bicarbonato se pierde principalmente a nivel renal (túbulo proximal), lo anterior secundario a concentraciones séricas elevadas de cloro (Cl^-) y consecuentemente incremento de la actividad del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, en el que un HCO_3^- se intercambia por un Cl^- . Aunque la mayor parte del trabajo lo realiza el cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ en el que dos o tres HCO_3^- se transportan por cada Na^+ . Por otra parte, la acidosis tubular renal (ATR) es un complejo patológico que produce acidosis metabólica de brecha aniónica normal, básicamente

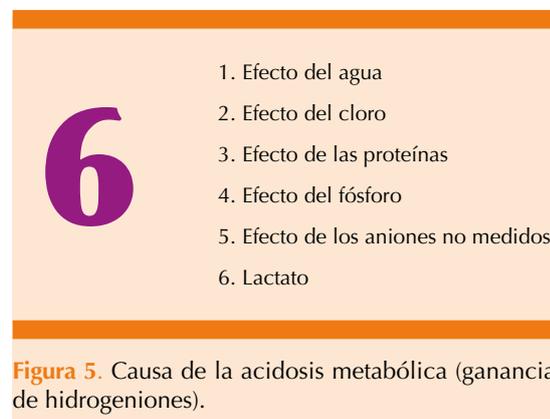


Figura 5. Causa de la acidosis metabólica (ganancia de hidrogeniones).

esta enfermedad consiste en la incapacidad de los túbulos renales para secretar ácidos o de reabsorber HCO_3^- . En la acidosis tubular renal tipo I la acidificación urinaria se ve afectada en el segmento distal de la nefrona, la pérdida de HCO_3^- en la orina es mínima, el pH urinario es mayor de 6.5, la brecha aniónica urinaria es positiva y la fracción excretada de HCO_3^- es menor del 15%. La acidosis tubular renal tipo II ocurre en el segmento proximal de la nefrona, la acidificación urinaria está intacta, pero la pérdida urinaria de HCO_3^- es alta, el pH urinario es ácido o alcalino, la brecha aniónica urinaria es positiva y la fracción excretada de HCO_3^- es mayor del 15%. La acidosis tubular renal tipo III comparte características del tipo I (alteración de la acidificación urinaria) y del tipo II (pérdida alta de HCO_3^- urinario), se conoce como acidosis tubular renal incompleta, el pH urinario es mayor de 6.5. Estos tipos de acidosis tubular renal cursan con hipopotasemia. La acidosis tubular renal tipo IV cursa con hiperpotasemia, hiporreninemia, deficiencia de aldosterona e insuficiencia renal moderada, el pH urinario es menor de 5.5.²⁴ Otras causas no renales de acidosis metabólica hiperclorémica (brecha aniónica normal) son las gastrointestinales (GI) y ciertos medicamentos que son manejados por el tubo gastrointestinal. La diarrea es la causa no renal más común de acidosis metabólica hiperclorémica, la acidosis se debe a la pérdida de HCO_3^- y otros electrólitos en las heces. Además de la diarrea, otras causas no renales de acidosis metabólica de brecha aniónica normal o hiperclorémica son: fístula biliar, fístula pancreática, adenoma vellosa, ureterosigmoidostomía, ureteroyeyunostomía, ureteroileostomía, laxantes, colestiramina y síndrome de intestino corto (acidosis láctica-D). Las células epiteliales del intestino delgado y el colon absorben la mayor parte de los electrólitos y agua en concentraciones isoosmolares. La absorción de Na^+ y Cl^- en el intestino delgado es similar a la del túbulo proximal; sin embargo, existe un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ que facilita

la absorción de Cl^- y la secreción de HCO_3^- en la luz. La absorción de HCO_3^- se produce en el yeyuno, mientras que su secreción se produce en el íleon. El colon tiene funciones de absorción y secreción. El colon contiene canales de Na^+ y K^+ , la absorción y la secreción se produce a través de sus respectivos canales, la aldosterona es importante regulador. Aunque el HCO_3^- se secreta en el colon, no todo se excreta en las heces. La mayor parte de éste se usa en la producción de ácidos orgánicos como el ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético y ácido láctico. Estos ácidos son producto de carbohidratos no absorbidos que son fermentados por bacterias, finalmente ingresan al hígado para la regeneración de HCO_3^- . Es evidente que el tubo gastrointestinal en su conjunto absorbe la mayor parte de agua y electrólitos secretados, dejando muy poco en las heces. Pero el colon es el segmento más eficiente del intestino absorbiendo más del 90% de lo secretado. Por lo anterior, las heces contienen de 100 a 200 mL de agua y bajas cantidades de Na^+ , Cl^- y HCO_3^- ; sin embargo, la concentración de K^+ en las heces es más que de los otros electrólitos.²⁵ La composición de las heces cuando existe diarrea varía según la causa. La diarrea puede clasificarse en:^{26,27}

- *Diarrea osmótica*: se caracteriza por la pérdida de más agua que de electrólitos. Causas: laxantes, carbohidratos mal absorbidos (lactulosa).
- *Diarrea secretora*: se caracteriza por la pérdida de más electrólitos que agua. Causas: cólera, enterotoxina inducida por *Escherichia coli*, ácidos biliares.
- *Diarrea inflamatoria e infecciosa*: ocurre por la pérdida de la superficie de absorción intestinal, citosinas.

La brecha aniónica de las heces ($\text{mOsm/kg} = \text{osmolaridad fecal} - 2 \times (\text{Na}^+ \text{ fecal} + \text{K}^+ \text{ fecal})$),



es útil para diagnosticar el tipo de diarrea, una brecha aniónica de las heces ≥ 100 mOsm/kg sugiere diarrea osmótica y un valor ≤ 50 mOsm/kg sugiere diarrea secretora. Debemos recordar que la brecha aniónica urinaria negativa aparece en pérdidas no renales (gastrointestinales) y la positiva en las pérdidas renales.^{26,27}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos adversos de la acidosis metabólica ocurren en diferentes órganos y sistemas, aunque el sistema cardiovascular llega a ser el más afectado. La afectación del volumen sistólico por disminución de la contractilidad miocárdica y vasodilatación periférica lleva a la caída del gasto cardiaco, consecuentemente ocurrirá hipotensión. El grado de afectación cardiovascular varía según el pH, cuando éste es menor de 7.2, la caída del gasto cardiaco es inevitable, obviamente el estado previo del corazón es de considerarse. Los niveles de pH mencionados también favorecen la aparición de arritmias, principalmente ventriculares. Además, existe resistencia al efecto de los vasopresores y de los inotrópicos. Es frecuente encontrar confusión y letargo. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuye (efecto Bohr). Hay una respuesta inmunitaria alterada con mayor producción de interleucinas, lo que lleva a aumento de la inflamación. Las propiedades quimiotácticas y la capacidad bactericida de los leucocitos se amortigua ocasionando mayor susceptibilidad a la infección. La sensibilidad a la insulina está alterada por disminución de la unión a sus receptores. La acidosis metabólica representa un importante factor que acelera la progresión de la enfermedad renal. La apoptosis es estimulada por la acidosis metabólica. Agregado a las anormalidades comentadas, la acción de varias hormonas se ve afectada, entre ellas las hormonas tiroideas y paratiroides, además de los corticosteroides. La degradación de la masa muscular también se ve acelerada en el paciente

con acidosis metabólica. Una serie de efectos adversos ocurren, pero el daño cardiovascular es el de mayor importancia.^{7,28}

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Clásicamente, la acidosis metabólica la dividimos en:

- *Brecha aniónica elevada* (no hiperclorémica).
- *Brecha aniónica normal* (hiperclorémica).

La brecha aniónica (BA) se calcula con la siguiente fórmula:

$$BA = mEq/L = (Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

La brecha aniónica se ve influida por las concentraciones de albúmina, por tanto, debe corregirse por hipo o hiperalbuminemia. Por cada g/dL de albúmina sérica que disminuye, la brecha aniónica caerá 2.5 mEq/L. La brecha aniónica corregida (BAc) a la albúmina se calcula con la siguiente ecuación:^{29,30,31}

$$BAc = mEq/L = (Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-) + 2.5 \\ (4.5 - \text{albúmina en g/dL})$$

Ante la presencia de brecha aniónica elevada, se calculará el delta de la brecha aniónica (DBA) que ayuda a determinar la presencia de otro trastorno ácido base concomitante o terciario. Se obtiene con la siguiente fórmula:

$$DBA = (BA \text{ medida} - 12) / (24 - HCO_3^-)$$

Cuando el resultado es menor de 1, entonces existe acidosis metabólica de brecha aniónica normal agregada. Si el resultado es mayor a 1 existirá alcalosis metabólica agregada.³² Otra manera, más sencilla y con la misma función que

el DBA para determinar los trastornos terciarios, es mediante el ratio Cl^-/Na^+ . Cuando el ratio Cl^-/Na^+ es mayor de 0.77 existe acidosis metabólica de brecha aniónica normal agregada y cuando el ratio Cl^-/Na^+ es menor de 0.75 existe alcalosis metabólica agregada.^{33,34,35}

Otro aspecto importante dentro del abordaje de la acidosis metabólica de brecha aniónica elevada es calcular la brecha osmolar (BO) o hiato osmolar. Se obtiene con la siguiente fórmula:

$\text{BO} = \text{osmolaridad sérica (medida con osmómetro)} - \text{osmolaridad calculada (con fórmula)}$

El resultado mayor de 10 mOsm/L denota la existencia de osmoles no calculados o medidos, que pueden corresponder a manitol, glicina, lípidos, proteínas o, en el peor de los casos, alcoholes tóxicos.³⁶ Como parte de la evaluación de la acidosis metabólica de brecha aniónica normal es de utilidad calcular la brecha aniónica urinaria (BAu) con la siguiente fórmula:

$$\text{BAu} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^-)$$

Si el resultado es “negativo” la pérdida de HCO_3^- es gastrointestinal, si el resultado es “positivo” la pérdida de HCO_3^- es renal.³⁷ Podemos encontrar brecha aniónica baja, lo que ocurre por disminución de los aniones no medidos o por aumento en los cationes no medidos. Puede ser un signo temprano de alguna enfermedad coexistente, como paraproteinemias. Por último, la brecha aniónica negativa puede existir por errores en la medición de los iones (aniones o cationes no medidos) como: Na^+ , Cl^- , HCO_3^- . Pseudohiponatremia, pseudohipercloremia, pseudohiperbicarbonatemia. Ocurre por disminución “extrema” de los aniones no medidos (albúmina) o por aumento “extremo” de los cationes no medidos.³⁸

El diagnóstico debe basarse en los antecedentes, el cuadro clínico del paciente y en la gasometría

(arterial la mayor parte de las veces), de la que obtendremos los valores de pH, PCO_2 , HCO_3^- y base. En la **Figura 6** observamos el algoritmo diagnóstico de la acidosis metabólica. En la acidosis metabólica ocurre hiperventilación con disminución del CO_2 , por lo que resulta necesario usar la fórmula de la PCO_2 esperada o calculada, mejor conocida como fórmula de Winter:³⁹

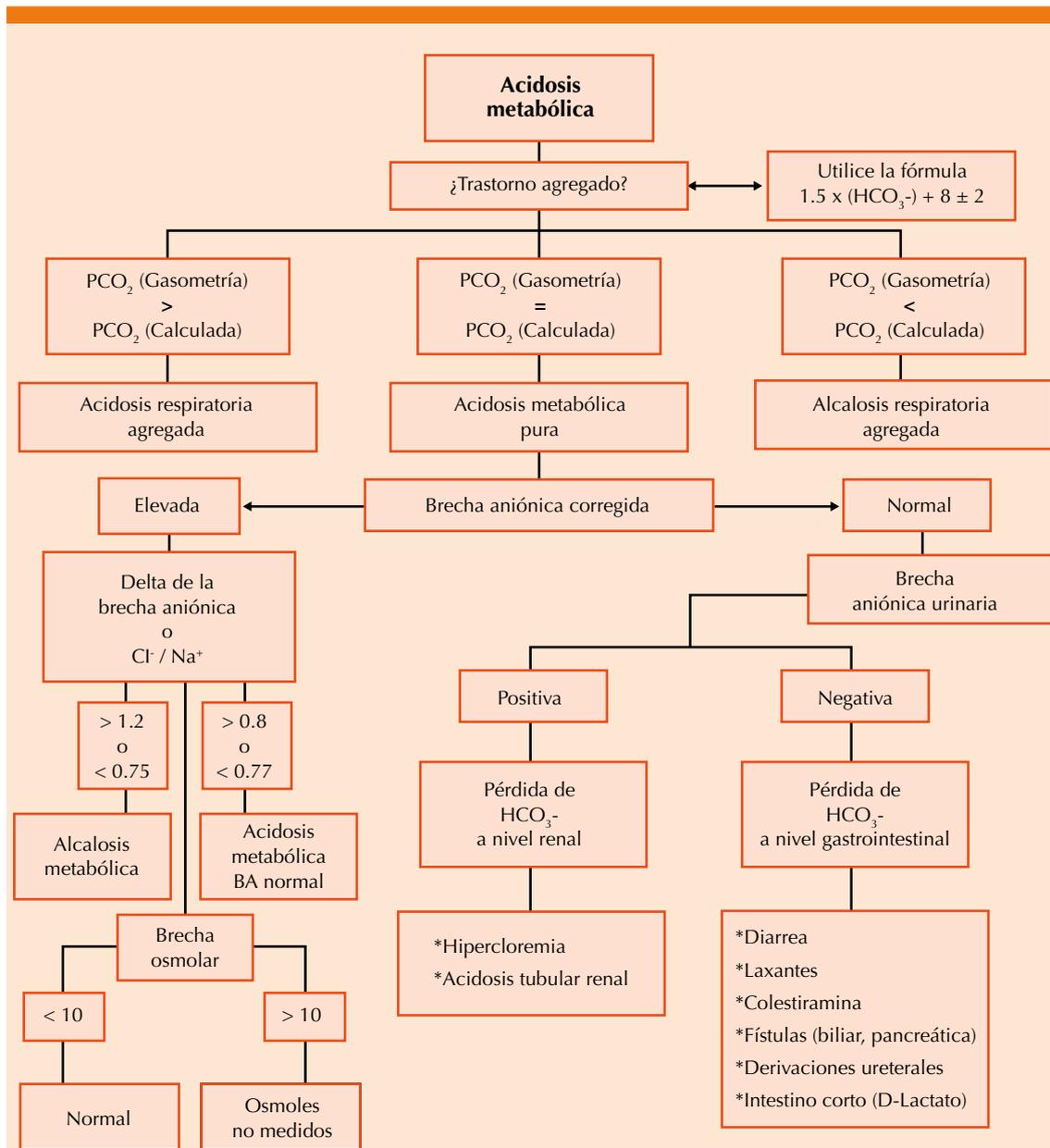
$$\text{PCO}_2 \text{ esperada o calculada: } 1.5 \times (\text{HCO}_3^-) + 8 \pm 2$$

El 1.5 se refiere al cambio de la PCO_2 con respecto al cambio del HCO_3^- de acuerdo con su correlación lineal. Algunos autores consideran 1.2 (en lugar de 1.5), pero este número llega a utilizarse en el contexto de acidosis metabólica crónica (más de una semana). La PCO_2 desciende 1.5 mmHg por cada mEq/L de descenso del HCO_3^- por debajo de 24 mEq/L. El HCO_3^- es el que obtenemos de la gasometría (arterial la mayor parte de las veces). El 8 se refiere a la intersección o punto de origen que define la relación entre las dos variables de la correlación lineal. El ± 2 se refiere al error estándar.^{39,40,41}

- Si la PCO_2 de la gasometría es menor a la PCO_2 esperada o calculada, se diagnostica alcalosis respiratoria agregada.
- Si la PCO_2 de la gasometría es mayor a la PCO_2 esperada o calculada, se diagnostica acidosis respiratoria agregada.
- Si la PCO_2 de la gasometría es igual a la PCO_2 esperada o calculada, se diagnostica acidosis metabólica pura.

TRATAMIENTO

La decisión sobre el tipo de tratamiento se basa en la causa de la acidosis metabólica: ganancia de ácidos (endógenos o exógenos), disminu-



HCO₃⁻: bicarbonato, PCO₂: presión de dióxido de carbono, Cl⁻: cloro, Na⁺: sodio

Figura 6. Algoritmo de acidosis metabólica.

ción de la eliminación de ácidos o pérdida de bicarbonato (renal o gastrointestinal). Los pacientes con acidosis metabólica pueden recibir tratamiento *específico* (cetoacidosis, alcoholes tóxicos, etc.) o *general* (bicarbonato de sodio, trihidroxiaminometano, bicarb, terapia de reemplazo renal intermitente o continua). Eliminar o controlar la causa subyacente es obviamente la prioridad en todas las alteraciones ácido base. Es importante considerar que la acidosis tiene un efecto nocivo, pero es inminente tomar medidas con valores de $\text{pH} \leq 7.2$, $\text{HCO}_3^- \leq 10$ mEq/L o déficit de base ≤ -10 mEq/L, aunque estos valores llegan a ser controvertidos.⁴²

Según lo anterior, ante la ganancia de ácidos (endógenos o exógenos) debemos buscar la forma de que dejen de producirse o de eliminarlos. Si el paciente tiene cetoacidosis debemos tratarla, lo que mejorará el estado ácido base sin “tratar” propiamente la acidosis metabólica, a esto nos referimos cuando decimos que la prioridad es la causa subyacente. En caso de acidosis láctica, determinar si es hipoxémica tipo A o no hipoxémica tipo B (B1: enfermedad subyacente, B2: medicamentos, tóxicos o ambos, B3: errores innatos del metabolismo) será oportuno, porque a partir de ahí dirigimos el tratamiento. Con respecto a los alcoholes tóxicos, también buscaremos que dejen de producirse o de eliminarlos.⁴³

La insuficiencia renal o hepática son causas de falta de eliminación de ácidos (hidrogeniones). Existen técnicas que incrementan la eliminación de ácidos al extraerlos directamente del torrente circulatorio por medio de diálisis peritoneal o hemodiálisis y hemoperfusión con dispositivos extracorpóreos.⁴³ El uso de NaHCO_3^- en el tratamiento de acidosis metabólica ha mostrado efectos benéficos en las enfermedades donde existe evidencia de pérdida de HCO_3^- , en cambio, cuando se ha usado para corregir acidosis

metabólica de otras causas su beneficio es dudoso.⁴⁴ Entonces, si el problema del paciente es falta de eliminación de ácidos y se administra NaHCO_3^- , solo estará ganando tiempo en el mejor de los casos o “dándole paz a su corazón” porque realmente no está solucionando el problema.

Hasta 7 de cada 10 médicos administra NaHCO_3^- en pacientes con acidosis metabólica y 4 de estos 7 mantendrán el tratamiento hasta que el pH sea mayor de 7.1. El NaHCO_3^- es el tratamiento más prescrito contra la acidosis metabólica; sin embargo, su administración es controvertida. Considere esta terapia cuando el pH sea ≤ 7.10 o ≤ 7.20 con enfermedad cardiovascular subyacente o evidencia de afectación hemodinámica. El déficit de HCO_3^- en mEq = (base $\times 0.2 \times \text{kg}$) puede administrarse la mitad o un tercio del déficit calculado en “bolo” (10 minutos) y continuar con infusión en ritmo lento (0.1 mEq/kg/min).^{45,46,47}

La administración de NaHCO_3^- puede condicionar efectos secundarios, entre los que destacan incremento en la producción de CO_2 , disminución del calcio ionizado, que pueden contribuir a la disminución de la contractilidad ventricular y del tono vascular.⁴⁸ Asimismo, el NaHCO_3^- se ha planteado como método de diagnóstico del origen de la acidosis metabólica, siendo propuesto como “reto de bicarbonato”, principalmente en pacientes con choque séptico y acidosis metabólica grave.⁴⁹ Se han desarrollado otros búferes que ofrecen la ventaja de minimizar la generación de CO_2 , entre los que destacan el trihidroxiaminometano (THAM) y el bicarb. Solo el THAM está actualmente disponible para su uso clínico. No está exento de efectos secundarios: insuficiencia hepática, hiperpotasemia e hipoglucemia. Si se infunde a través de un acceso venoso periférico existe el riesgo de extravasación y necrosis cutánea.^{14,50}



CONCLUSIONES

La acidosis metabólica se correlaciona con gravedad y pronóstico. Sin embargo, la causa es determinante en los resultados. El abordaje diagnóstico se basa en la brecha aniónica. El diagnóstico correcto y el tratamiento oportuno son un reto para el médico. El éxito del tratamiento yace en el control de la fuente etiológica además de dirigir dicho tratamiento basándonos en ganancia de ácidos, falta de eliminación de ácidos o pérdida de bicarbonato.

REFERENCIAS

- Márquez-Rosales E, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Martínez-Rodríguez E, et al. Origen de la acidosis metabólica según los determinantes del déficit de base en pacientes con choque séptico como factor de riesgo para mortalidad. *Med Crit* 2019; 33 (4): 182-188.
- Burger MK, Schaller DJ. Physiology, acidosis metabólica. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Méndez-Rubio LP, Peniche-Moguel K, et al. Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch. *Med Int Mex* 2016; 32 (6).
- Jung B, Martínez M, Claessens YE, Darmon M, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 92. doi: 10.1186/s13613-019-0563-2.
- Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Martínez-Rodríguez EA, Cortés-Román J. Falsas creencias de los trastornos ácido-base. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2018. DOI:10.1016/j.acci.2018.06.006.
- Kofstad J. Base excess: a historical review-has de calculation of base excess been more standardized the last 20 years? *Clin Chim Acta* 2001; 307 (1-2): 193-195. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00427-2.
- Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274-285. doi: 10.1038/nrneph.2010.33.
- Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: Part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008; 63: 294-301. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05370.x.
- Ospina GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista D, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; 42 (2): 211-21. doi: 10.1007/s00134-015-4133-2.
- Ospina GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista D, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015; 41 (5): 796-805. doi: 10.1007/s00134-015-3720-6.
- Patel S, Sharma S. Physiology, respiratory acidosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Cohen RM, Feldman GM, Fernandez PC. The balance of acid base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52: 287-293. doi: 10.1038/ki.1997.334.
- Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel KG, Monares-Zepeda E, et al. Equilibrio ácido base en el adulto mayor. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2019; 39 (3): 213-23.
- Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19. doi: 10.1056/NEJMra1309483.
- Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: current treatments and future directions. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 473-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.020.
- Blohm E, Lai J, Neavyn M. Drug-induced hyperlactatemia. *Clin Toxicol* 2017; 55: 869-78. doi: 10.1080/15563650.2017.1317348.
- Sánchez-Díaz JS, Monares-Zepeda E, Meneses-Olguín C, Rodríguez-Martínez E, et al. Soluciones balanceadas: cloro el "nuevo villano". *Med Crit* 2017; 31 (3): 152-158.
- Hamm LL. Renal regulation of hydrogen ion balance. In: Gennari FJ, Adrogue HJ, Galla JH, Madias NE, editors. *Acid-base disorders and their treatment*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005, pp. 79-117.
- Hamm LL, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 1987; 253: F595-F605. doi: 10.1152/ajprenal.1987.253.4.F595.
- Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transporters and their role in acid-base balance. *Physiol Rev* 2017; 97 (2): 465-494. doi: 10.1152/physrev.00011.2016.
- Batlle D, Ba ASH, Marquez A. The urine anion gap in context. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13 (2): 195-197. doi: 10.2215/CJN.13791217.
- Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 74 (2): 263-275. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.036.
- Magder S, Emami A. Practical approach to physical-chemical acid-base management. *Stewart at the Bedside. Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (1): 111-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-426O1.
- Weiner ID, Verlander JW, Wingo CS. Renal acidification mechanisms. In: Mount DB, Sayegh MH, Singh AK, editors. *Core concepts in the disorders of fluid, electrolytes and acid-base balance*. New York: Springer; 2013: p. 203-33.
- Charney AN, Danowitz M. Gastrointestinal influences on hydrogen ion balance. In: Gennari FJ, Adrogue HJ, Galla JH, Madias NE, editors. *Acid-base disorders and their treatment*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005: p. 209-40.

26. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003; 111: 931-43. doi: 10.1172/JCI18326.
27. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1861-8. doi: 10.2215/CJN.02450508.
28. Pascual-Epigenio S, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Martínez-Rodríguez E, et al. Evaluación de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico normodinámico versus hiperdinámico. *Med Crit* 2018; 32 (6): 344-350. DOI: 10.35366/TI186C.
29. Kellum JA. Capítulo 117, Anion Gap and Strong Ion Gap. *Critical Care Nephrology*. 2ª ed. 2015: 11-614.
30. Kuppasani K. Serum anion gap: An important tool in patients with acid-base disorders. *JAAPA* 2011; 24.
31. Godinho F, Park M, Tavares O, Toledo A, et al. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25 (3): 205-211. doi: 10.5935/0103-507X.20130036.
32. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations, and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (11): 2018-2024. doi: 10.2215/CJN.04040413.
33. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Cheng Z, Qjian Q. Chloride alterations in hospitalized patients: Prevalence and outcome significance. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174430. doi: 10.1371/journal.pone.0174430.
34. Cortés-Román JS, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez RC, Peniche-Moguel K, et al. Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Med Int Méx* 2017; 33 (3): 335-343.
35. Martínez Rojas M, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Martínez-Rodríguez E, et al. Delta de cloro (ΔCl^-) sérico como pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Med Crit* 2019; 33 (2): 66-72.
36. Kraut J, Madias N. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174. doi: 10.2215/CJN.03020906.
37. Batlle D, Moorthi KM, Schlueter W, Kurtzman N. Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma. *Semin Nephrol* 2006; 26: 471-478. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.12.001.
38. Emmett M. Approach to the patient with a negative anion gap. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (1): 143-150. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.024.
39. Albert MS, Dell RB, Winters RW. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 1967; 66: 312-322. doi: 10.7326/0003-4819-66-2-312.
40. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, Szidon JP, Parks J. Arterial PCO₂ in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1982; 22: 311-314. doi: 10.1038/ki.1982.172.
41. Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel KG, Díaz G, et al. Interpretación de gasometrías: solo tres pasos, solo tres fórmulas. *Med Crit* 2018; 32 (3): 156-159.
42. Sánchez-Díaz JS, Monares-Zepeda E, Martínez-Rodríguez EA. Acidosis láctica por metformina: reporte de caso. *Rev Colomb Anestesiología* 2017.
43. Do Pico JL, Greloni G, Giannasi S, Lamacchia H, Rosa G. *Nefrología Crítica*. Sociedad Argentina de Nefrología/ Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Buenos Aires: Ediciones Journal 2009: 307-312.
44. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D, Castro-Quintela E, et al. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *Sci World J* 2014; 2014: 627673.
45. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 589-601. doi: 10.1038/nrneph.2012.186.
46. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 111-7. doi: 10.1007/s10157-006-0408-9.
47. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: It's not all anaerobic. Implications for diagnosis and management. *Chest* 2016; 149 (1): 252-261. doi: 10.1378/chest.15-1703.
48. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 2008; 63: 396-411. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05371.x.
49. Palazzo M. Sodium bicarbonate-the bicarbonate challenge test in metabolic acidosis: A practical consideration. *Current Anaesth Crit Care* 2009; 20: 259-263. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2009.07.007>
50. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34. doi: 10.1056/NEJM199801013380106



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.6809>

Las enfermedades mortales de los virreyes de la Nueva España

The deadly diseases of the viceroys of New Spain.

Guillermo Murillo-Godínez

“...sean regidos y gobernados por virreyes, que representen a nuestra Real Persona, y tengan el gobierno superior, hagan y administren justicia igualmente a todos nuestros súbditos y vasallos y entiendan en todo lo que conviene al sosiego, quietud, ennoblecimiento y pacificación de aquellas Provincias, como por leyes de este título y Recopilación se dispone y ordena...”^a

CARLOS V, 20 de noviembre de 1542

[el virrey, como representante de la Real Persona podía] *“...proveer todo aquello que el Rey mismo podía hacer y proveer, de cualquier calidad y condición que fuese, en las provincias de su cargo, en lo que no tuviese especial prohibición...”^b*

FELIPE II, 15 de diciembre de 1588

INTRODUCCIÓN

Después de la caída de Tenochtitlán el 13 de agosto de 1521, Conquista de la tribu azteca llevada a cabo por las tropas del español Hernando Cortés Monroy (1485-1547) y aborígenes aliados, se establecieron entre 1521 y 1535 diversas formas de gobierno sobre el

Medicina Interna, Querétaro, Qro., México.

Recibido: 14 de agosto 2021

Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
t1mx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:
Murillo-Godínez G. Las enfermedades mortales de los virreyes de la Nueva España. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1063-1073.

^a Recopilación de Leyes de los Reinos de Indias, Madrid, 1943 (citado en 11, págs. 19-20).

^b Citado en 18, pág. 104.

territorio conquistado, hasta que el Emperador español dispuso, por medio de la Cédula de Barcelona, del 17 de abril de 1535, la creación del virreinato, mal llamado colonia^c de la Nueva España, el cual finalizó en 1821; durante el virreinato ejercieron el poder 63^d virreyes^e, dichos personajes tuvieron diversas enfermedades y murieron por diferentes causas.

1. Antonio de Mendoza y Pacheco

Nació en la localidad de Mondéjar, Guadalajara^f, España, c. 1490-1495; falleció en Lima, Perú, el 21 de julio de 1552, siendo sepultado en la Catedral. Fue virrey del 14 de noviembre de 1535 al 25 de noviembre de 1550. Tuvo hemiplejía.

2. Luis de Velasco (Sr.) y Ruiz de Alarcón

Nació en Villa de Carrión de los Condes, Palencia, España, en 1511; falleció el 31 de julio de 1564, en la CDMX, de una nefrouropatía, siendo sepultado en la iglesia de Santo Domingo. Fue virrey del 26 de noviembre de 1550 al 31 de julio de 1564.

3. Gastón de Peralta y Bosquet

Nació en Pau, Baja Navarra, Francia, c. 1510-1516; falleció en 1587, en Valladolid, España. Fue virrey del 19 de octubre de 1566 al 11 de noviembre de 1567.

^c Los virreyes gobernaron *de jure* en nombre de los reyes metropolitanos; de esta suerte, Nueva España nunca fue "colonia", sino que formó parte de los dominios de Carlos I de España y V de Alemania y luego de los reyes de España, sus sucesores en el trono de Madrid.¹

^d Algunos consideran solo sesenta y uno.

^e Virrey o visorey, de vice-rey, vice-regis (también, visrei, vice rex), "en lugar del rey".

^f También se ha mencionado: Granada, Alcalá la Real (Jaén) y Valladolid, España.

4. Martín Enríquez de Almanza y Ulloa

Nació en España^g c. 1508-1511; falleció en Lima, Perú, el 12 de marzo de 1583, siendo sepultado en el Convento de San Francisco. Fue virrey del 5 de noviembre de 1568 al 4 de octubre de 1580. Tuvo apoplejía con parálisis secundaria.

5. Lorenzo Suárez de Mendoza Jiménez

Nació en Guadalajara, España, en 1518; falleció el 19 de junio de 1583, en CDMX, siendo sepultado en el Convento de San Francisco, exhumado después, y llevado a España. Fue virrey del 4 de octubre de 1580 al 19 de junio de 1583.

6. Pedro Moya de Contreras

Nació en Pedroche, Córdoba, España, c. 1527; falleció el 21 de diciembre de 1591, en Madrid, España, siendo sepultado en la Parroquia de Santiago.² Fue virrey del 25 de septiembre de 1584 al 17 de octubre de 1585.

7. Álvaro Manrique de Zúñiga y Sotomayor

Nació en Sevilla, España, c. 1535; falleció en Madrid, España, el 3 de marzo de 1604. Fue virrey del 17 de octubre de 1585 al 27 de enero de 1590.

8. (y 11.) Luis de Velasco (hijo, el mozo) y Castilla

Nació en Carrión de los Condes, Palencia, España, c. 1534-1539; falleció en Sevilla, España, el 7 de septiembre de 1617. Fue virrey del 27 de enero de 1590 al 5 de noviembre de 1595 (primera vez), y del 2 de julio de 1607 al 19 de junio de 1611 (segunda vez). Usó gafas (las lentes, con montura rígida y contorno redondo, llevan una pinza pronunciada a la altura de la

^g En Alcañices, Toro o Valladolid.



nariz y un cordel atado a la oreja); quizá tuvo una anomalía en el ojo izquierdo, siendo quizá los iris de color azul.^{3,4}

9. Gaspar de Zúñiga Acevedo y Velasco

Nació en Monterrey, Orense, España, en 1560; falleció en Lima, Perú, el 16 de marzo de 1606, siendo sepultado inicialmente en un convento de la Compañía de Jesús, y trasladado a Galicia al año siguiente. Fue virrey del 5 de noviembre de 1595 al 27 de octubre de 1603.

10. Juan Manuel de Mendoza Luna y Manrique

Nació en Guadalajara, España, en enero de 1571; falleció en Madrid, España, el 9 de octubre de 1628. Fue virrey del 27 de octubre de 1603 al 2 de julio de 1607.

12. Francisco^h García Guerra

Nació en Fromesta, Palencia, España, c. 1545-1560; falleció en CDMX, el 22 de febrero de 1612, a las 13:45 horas, siendo sepultado, tres días después embalsamado,⁵ en la Catedral. Fue virrey del 19 de junio de 1611 al 22 de febrero de 1612. Durante su vida sufrió varias caídas: dos de una carroza (una de ellas en 1608, en Huehuetoca, y otra el 19 de junio de 1611), otra más le ocurrió el 29 de septiembre de 1608, al caer de un tablado, en la plaza de Santo Domingo. Los datos clínicos *premortem* que coinciden con los hallazgos de la necropsia fueron: el 26 de agosto de 1611 tuvo fiebre, realizándosele una sangría; en septiembre del mismo año, tuvo conjuntivitis, fiebre, y dolor en el hígado, practicándole sangrías y purgas; el 4 de enero de 1612, en una junta de

^h La mayoría de autores no consignan nombre antes de los apellidos de este monje dominico, por lo que el "Francisco" consignado por alguno quizá solo sea una corrupción del Fray que escribe la mayoría.

médicosⁱ llevada a cabo en Atlaciuhuayan (Tacubaya) se dictaminó que tenía: "*apostema (supuración, absceso, flemón), en la parte jiba del hígado, sin opilación (inflamación)*", y se le practicaron tres sangrías; según relata Mateo Alemán, quien tenía estudios incompletos de medicina, el 5 de febrero de 1612, se le practicó una incisión más arriba de la tercera costilla, y "*salió alguna materia por haberse corroído ya el diafragma*", la supervivencia posterior fue corta. La necropsia realizada a las 20 horas del día de su fallecimiento y que relata el citado Mateo Alemán, encontró: "*...por la parte concava de la punta del hígado cantidad como de medio huevo por donde se aliga con las costillas, por la materia que le acudian de aquel lado ya podrido: los pulmones con algunas manchas, tan levantados, q apenas parecía caber en la caja de su asiento, i el coraçon mui consumido i pequeño. Las costillas mendozas estavan tan podridas, q se dezasian entre los dedos... Luego después lueves en la noche siguiente, por temor del mal olor, le abrieron la cabeça i le aserar el caxco a la redonda, para sacarle las medulas: fue tanta la cantidad, q me parecio, si quisieran bolverlas a envazar en su mismo vazo, ni en otro tãto mas cupieran...*"^{6,7,21}

13. Diego Fernández de Córdoba y de las Roelas

Nació en Sevilla, España, el 9 de febrero de 1578; falleció en Guadalcázar, Córdoba, España, el 6 de octubre de 1630, siendo enterrado en la iglesia de Nuestra Señora Virgen de la Caridad y Santísimo Sacramento de la Salud en Guadalcázar. Fue virrey del 18 de octubre de 1612 al 14 de marzo de 1621.

ⁱ No se conoce el nombre de los médicos, pero, posiblemente fueron: Juan de Contreras, Diego de los Ríos, Juan de Barrios, Juan de Cárdenas y Diego Cisneros, pues eran destacados catedráticos de la Universidad y autores de libros.⁷

^j Algunos refieren que la causa de la muerte fue un "tumor", secundario a un traumatismo craneal, sufrido por una caída de una carroza, y otros refieren que el golpe y el "tumor" secundario fueron a nivel costal; los hallazgos de la necropsia coinciden con ambas versiones.

14. Diego Carrillo de Mendoza y Pimentel

Nació en Valladolid, Castilla, España, c. 1560; falleció en Madrid, España, en 1636. Fue virrey del 12 de septiembre de 1621 al 15 de enero de 1624.

15. Rodrigo Pacheco y Osorio

Nació en Ciudad Rodrigo, Salamanca, España, en 1580; falleció en Madrid, España, el 16 de abril de 1652. Fue virrey del 3 de octubre de 1624 al 16 de noviembre de 1635.

16. Lope Díez de Aux Armendáriz de Saavedra

Nació en Charcas, virreinato del Nuevo Toledo, Perú, en 1575; falleció en Madrid, España, el 9 de febrero de 1644. Fue virrey del 16 de septiembre de 1635 al 28 de agosto de 1640.

17. Diego López Pacheco y Braganza

Nació en el alcázar de Belmonte, La Mancha, España, el 16 de agosto de 1599; falleció en Pamplona, España, el 27 de febrero de 1653. Fue virrey del 28 de agosto de 1640 al 10 de junio de 1642.

18. Juan de Palafox y Mendoza^k

Nació en Fitero, Navarra, España, el 24 de junio de 1600; falleció en El Burgo de Osma, Soria, España, el 1 de octubre de 1659.¹⁵ Fue virrey del 10 de junio al 23 de noviembre de 1642.

19. García Sarmiento de Sotomayor y Enríquez de Luna

Nació en La Cañiza, Valle de las Achas, España, c.1590; falleció el 26 de abril de 1659, en Lima,

^k Fue hijo ilegítimo de Jaime de Palafox y Mendoza y de Ana de Casanate y Espes; fue adoptado por Pedro y María de Navarro, por lo que hasta que fue reconocido por su padre, a la edad de diez años, se le conoció por Juan Navarro.

Perú. Fue virrey del 13 de noviembre de 1642 al 14 de mayo de 1648.

20. Marcos Torres Rueda y González

Nació en Almazán, España, el 25 de abril, c. 1588-1591; falleció en CDMX, el 22 de abril de 1649, fue sepultado en la iglesia de San Agustín. Fue virrey del 13 de mayo de 1648 al 22 de abril de 1649.

21. Luis Enríquez de Guzmán Coresma y Mejía

Nació en c. 1600, en Villa de Almazán, España; falleció el 12 de marzo de 1667, en España. Fue virrey del 28 de junio de 1650 al 15 de agosto de 1653.

22. Francisco Fernández de la Cueva y Enríquez de Cabrera

Nació en Barcelona, España, en 1619; falleció en Madrid, España, el 27 de marzo de 1676, de una cardiopatía, siendo sepultado en el Monasterio de San Francisco, en Cuéllar. Fue virrey del 15 de agosto de 1653 al 16 de septiembre de 1660.

23. Juan Francisco de Leyva de la Cerda y Arteaga

Nació el 2 de febrero de 1604, en Alcalá de Henares, España; falleció el 27 de marzo de 1678, en el convento de Guadalajara, España. Fue virrey del 16 de septiembre de 1660 al 28 de junio de 1664.

24. Diego Osorio de Escobar y Llamas

Nació en 1608, en La Coruña, España; falleció el 17 de octubre de 1673, en Puebla, fue sepultado en la Catedral, y posteriormente en el convento de la Santísima Trinidad. Fue virrey del 29 de junio al 15 de octubre de 1664.



25. Antonio Sebastián de Toledo Molina y Salazar

Nació en Sevilla, España, el 20 de enero 1622; falleció en Madrid, España el 13 de febrero de 1715. Fue virrey del 15 de octubre de 1664 al 20 de noviembre de 1673.

26. Pedro Nuño Colón de Portugal y Castro

Nació en Madrid, España, el 13 de diciembre de 1618; falleció en CDMX, el 13 de diciembre de 1673, a las 5 horas, siendo sepultado en la Catedral, en la Capilla del Santo Cristo, el día 16 siguiente, y posteriormente en España. Fue virrey del 20 de noviembre al 12 de diciembre de 1673.

27. Payo Enríquez de Rivera Manrique

Nació en Sevilla, España, en 1622; falleció en el monasterio de Nuestra Señora del Risco, Ávila, España, el 8 de abril de 1684. Fue virrey del 13 de diciembre de 1673 al 7 de noviembre de 1680.

28. Tomás Antonio Manuel Lorenzo de la Cerda y Enríquez de Ribera

Nació en Cogolludo, Guadalajara, España, el 24 de diciembre de 1638; falleció en Madrid, España, el 22 de abril de 1692. Fue virrey del 30 de noviembre de 1680 al 16 de noviembre de 1686.

29. Melchor Antonio Portocarrero y Lasso de la Vega

Nació en Madrid, España, en 1636; falleció en Lima, Perú, en 1705, siendo sepultado en la Catedral. Fue virrey del 15 de agosto de 1689 al 22 de septiembre de 1705. Perdió el brazo derecho en la batalla de las Dunas de Dunquerque, en 1658, motivo por el cual le llamaban *brazo de plata*, pues usaba una prótesis de este metal.

30. Gaspar de la Cerda Sandoval Silva y Mendoza

Nació en Pastrana, España, el 11 de enero de 1653; falleció en el Puerto de Santa María, España, el 12 de marzo de 1697. Fue virrey del 20 de noviembre de 1688 al 26 de febrero de 1696.

31. (y 33.) Juan de Ortega Cano Montañéz y Patiño

Nació en Siles, Jaén, España¹, el 3 de julio de 1627; falleció en CDMX, el 16 de diciembre de 1708, siendo sepultado en la Catedral. Fue virrey del 27 de febrero de 1696 al 18 de diciembre de 1696 (primera vez) y del 4 de noviembre de 1701 al 27 de noviembre de 1702 (segunda vez).

32. José Sarmiento de Valladares

Nació en San Román de Saxamonde, España, el 4 de mayo de 1643; falleció en Madrid, el 10 de septiembre de 1708. Fue virrey del 18 de diciembre de 1696 al 4 de noviembre de 1701. El 2 de febrero de 1697, sufrió una caída de un caballo. Tuvo estrabismo (esotropía bilateral de fijación cruzada con el ojo derecho fijador, asociada con tortícolis, caracterizada por rotación de la cara a la derecha).⁸

34. Francisco Fernández de la Cueva Enríquez y de la Cueva

Nació en Génova, Italia, el 17 de noviembre de 1666; falleció en Madrid, el 23 de octubre de 1733. Fue virrey del 27 de noviembre de 1702 al 13 de noviembre de 1710.

35. Fernando de Alencastre Noroña y Silva

Nació en Madrid, el 15 de abril de 1662; falleció en CDMX., el 3 de junio de 1717, siendo sepultado en la Iglesia de San Sebastián (ex Convento

¹ O en Llanes, o en Cartagena, España, el 23 de junio.

del Carmen). Fue virrey del 13 de noviembre de 1710 al 16 de julio de 1716.

36. Baltasar de Zúñiga Guzmán Sotomayor Mendoza y Sarmiento de Silva

Nació en Béjar, España, en diciembre de 1658; falleció en Madrid, el 26 de diciembre de 1727; por disposición testamentaria su corazón fue enviado a México y es conservado en la capilla de la Iglesia del Convento de Corpus Christi. Fue virrey del 16 de julio de 1716 al 15 de octubre de 1722.

37. Juan Vázquez de Acuña y Bejarano

Nació en Lima, Perú, el 22 de febrero de 1658; falleció en CDMX, el 17 de marzo de 1734, siendo sepultado en la iglesia franciscana de San Cosme y San Damián, el día 21 siguiente, y después exhumado. Fue virrey del 15 de octubre de 1722 al 17 de marzo de 1734. Sufrió una parálisis en el brazo derecho.

38. Juan Antonio de Vizarrón y Eguiarreta

Nació en El Puerto de Santa María, Cádiz, España, el 2 de septiembre de 1682; falleció en CDMX, el 25 de enero de 1747, siendo sepultado en la Catedral. Fue virrey del 18 de marzo de 1734 al 16 de agosto de 1740.

39. Pedro de Castro Figueroa y Salazar

Nació en San Julián de Cella, España, el 8 de diciembre de 1685; falleció en CDMX, el 22 de agosto de 1741, siendo sepultado primero en Catedral, después en el Convento de Predicadores de La Piedad, y finalmente, en la iglesia de Jesús Nazareno. Fue virrey del 17 de agosto de 1740 al 22 de agosto de 1741. Tuvo disentería hemorrágica, o fiebre amarilla (“vómito jarocho”), según otros.¹²

40. Pedro de Cebrián y Agustín

Nació en Luceni, Zaragoza, España, el 30 de abril de 1687; falleció en Madrid, el 6 de agosto de 1752, a las 22:30 horas; como había dispuesto, se le enterró en la iglesia de Montserrat, de la plazuela de Antón Martín. Fue virrey del 31 de enero de 1742 a noviembre de 1745. En abril de 1752, su mujer escribía a Campioni: “... el sábado último tube al Conde a la muerte, de una opresión de pecho, de que púdo gracias a Ds. libertarse; queda dos bezes sangrado y yo también en cama, por lo que no me dilato como quisiera...”.²⁰

41. Francisco de Güemes y Horcasitas

Nació en Reinosa, Cantabria, España, el 16 de mayo de 1681; falleció en Madrid, el 27 de noviembre de 1766. Fue virrey del 9 de julio de 1746 al 9 de noviembre de 1755.

42. Agustín de Ahumada y Villalón

Nació en Ronda, Andalucía, España, c. 1715; falleció en Cuernavaca, el 5 de febrero de 1760, trasladándose a CDMX, siendo sepultado inicialmente, en la iglesia de Santo Domingo, después en la de María Santísima de La Piedad, y posteriormente se exhumó. Fue virrey del 10 de noviembre de 1755 al 5 de febrero de 1760. En 1755, sufrió de una “apoplexia momentánea”; en diciembre de 1757, le ocurrió la caída de un caballo; en 1760, tuvo un ataque de “perlesía”^m. El médico Domingo Russi, en presencia de los médicos Francisco González y Avendaño, Juan Gregorio de Campos y Antonio Martínez, le realizó la necropsia y embalsamamiento (“Physiologica y Pathológica Inspección del cadáver del Excmo. Sr. Marqués de las Amarillas, virrey de la Nueva España”ⁿ), encontrando: “inversión

^m Cuadro neurológico compatible con un accidente vascular cerebral y parálisis secundaria.

ⁿ El documento fue redactado el 26 de agosto de 1774, en CDMX.



general de las vísceras del pecho y el vientre y al mismo tiempo de sus vasos”, con los particulares hallazgos adicionales de que el corazón carecía de pericardio, y de no haber encontrado la glándula pineal; particularmente en el sistema nervioso central, encontró: “...En el cerebro, y el cerebelo fue patente una turgencia más que regular de todos los vasos visibles en toda la extensión de la substancia cortical. La sangre contenida en éstos observé ser de una consistencia cesárea semejante a la infección que se practica para la demostración de las carótidas y vertebrales, sin que hubiese experimentado la más mínima separación serosa, y lo mismo en los sinos. En los ventrículos nada encontré particular más que aquél licor transparente que los vasos exalantes depositan en estas cavidades para su lubricación siendo en el estado natural siempre análogo a la limpha, aunque de una consistencia más tenue...”⁹

43. Francisco Antonio Cajigal de la Vega

Nació en Hoz de Anero, Ribamontán del Monte, Cantabria, España, el 6 de febrero de 1691; falleció en su ciudad natal en 1777. Fue virrey del 28 de abril al 5 de octubre de 1760.

44. Joaquín Juan de Monserrat y Cruillas

Nació en Valencia, España, el 26 de junio de 1700; falleció en su ciudad natal el 21 de noviembre de 1771. Fue virrey del 5 de octubre de 1760 al 24 de agosto de 1766.

45. Carlos Francisco de Croix

Nació en Lille, Francia, el 1 de enero de 1703; falleció en Valencia, España, el 28 de octubre de 1778. Fue virrey del 24 de agosto de 1766 al 22 de septiembre de 1771.

46. Antonio María de Bucareli y Ursúa

Nació en Sevilla, España, el 21 de enero de 1717; falleció en CDMX, el 9 de abril de 1779, de pleuresía, siendo sepultado en la Colegiata de Guadalupe. Fue virrey del 22 de septiembre de 1771 al 9 de abril de 1779.

47. Martín Díaz de Mayorga y Ferrer

Nació en Barcelona, España, el 12 de septiembre de 1721; falleció en alta mar en el trayecto de La Habana, Cuba, a Cádiz, España, el 28 de julio de 1783, a bordo de la urca^o Santa Clotilde, se dijo que envenenado por su sucesor. Fue virrey del 23 de agosto de 1779 al 28 de abril de 1783.

48. Matías de Galvez y Gallardo

Nació en Macharaviaya, Málaga, España, el 23 de julio de 1717; falleció en Tacubaya, el 3 de noviembre de 1784, a las 20:09 (o 20:45) horas, siendo sepultado en la iglesia del Colegio Apostólico de San Fernando, el día 8 siguiente a las 8 horas. Fue virrey del 28 de abril de 1783 al 3 de noviembre de 1784. Tuvo artropatía gotosa.¹³

49. Bernardo Vicente Apolinar de Gálvez y Madrid (hijo del anterior)

Nació en Macharaviaya, Málaga, España, el 23 de julio de 1746; falleció en el Palacio arzobispal de Tacubaya, en donde se encontraba “*mudando de temperamento*”, el 30 de noviembre de 1786, a las 4:15 (o 4:20) horas, se dijo que, envenenado por la Corte, fue sepultado en la Catedral el 4 de diciembre siguiente y el 11 (o 23) de mayo de 1787 (sin las vísceras que se dejaron

^o Embarcación grande, muy ancha por el centro, que sirve para el transporte de granos y otros géneros.

en Catedral), se le colocó en la iglesia de San Fernando. Fue virrey del 17 de junio de 1785 al 30 de noviembre de 1786. Tuvo amebiasis intestinal. Su decaimiento físico *premortem* empezó, por lo menos, desde el 27 de julio del año del fallecimiento.^{13,17}

50. *Alonso Núñez de Haro y Peralta*

Nació en Villagarcía del Llano, Cuenca, España, el 31 de octubre de 1729; falleció en CDMX, el 26 de mayo de 1800, siendo sepultado en la Catedral. Fue virrey del 8 de mayo al 16 de agosto de 1787.¹⁰

51. *Manuel Antonio Flórez Maldonado*

Nació en Sevilla, España, el 27 de mayo de 1723; falleció en Madrid, España, el 20 de marzo de 1799. Fue virrey del 16 de agosto de 1787 al 16 de octubre de 1789.

52. *Juan Vicente de Güemes Pacheco de Padilla y Horcasitas*

Nació en La Habana, Cuba, el 5 de abril de 1738; falleció en el Palacio situado en la calle de Sacramento, en Madrid, España, el 2 de mayo de 1799. Fue virrey del 16 de octubre de 1789 al 11 de julio de 1794.

53. *Miguel de la Grúa Talamanca y Branciforte*

Nació en Palermo, Sicilia, Italia, c. 1750; falleció en Marsella, Francia, el 1 de junio de 1812. Fue virrey del 12 de julio de 1794 al 30 de mayo de 1798.

54. *José Miguel de Azanza Alegría*

Nació en Aoiz, Navarra, España, el 20 de diciembre de 1746; falleció en Burdeos, Francia el 20 de junio de 1826. Fue virrey del 30 de mayo de 1798 al 30 de abril de 1800.

55. *Félix Berenguer de Marquina y FitzGerald*

Nació el 20 de noviembre de 1733, en Alicante, España; falleció el 30 de octubre de 1826, en su ciudad natal. Fue virrey del 30 de abril de 1800 al 4 de enero de 1803.

56. *José Joaquín Vicente de Iturrigaray y Aróstegui*

Nació en Cádiz, España, el 27 de junio de 1742; falleció en Madrid, España, en diciembre de 1814^P. Fue virrey del 4 de enero de 1803 al 15 de septiembre de 1808. Tuvo una hernia, atendida por los médicos Carlos Francisco Ameller y Manuel Loreto, en el Castillo de San Sebastián.¹¹

57. *Pedro de Garibay*

Nació en Alcalá de Henares, España, el 8 de enero de 1729; falleció en CDMX, el 7 de julio de 1815. Fue virrey del 15 de septiembre de 1808 al 19 de julio de 1809.

58. *Francisco Javier de Lizana y Beaumont*

Nació en Arnedo de la Rioja, España, el 13 de diciembre de 1749; falleció en CDMX, el 6 de marzo de 1811, siendo sepultado en Catedral (sus vísceras se depositaron en el templo de Jesús María). Fue virrey del 19 de julio de 1809 al 8 de mayo de 1810.

59. *Francisco Xavier Bibiano Juan Nepomuceno Pedro Crisólogo Francisco de Paula José Venegas de Saavedra y de Borja*

Nació en Zafra, Badajoz, España, el 2 de diciembre de 1754; falleció en Madrid, España, el 18 de febrero de 1838. Fue virrey del 14 de septiembre de 1810 al 4 de marzo de 1813.

^P Aunque varios ponen como fecha precisa el 22 de agosto de 1815, otras fechas mencionadas son: septiembre de 1814, 20 de agosto de 1820, e incluso 1821.



**60. Félix María Calleja del Rey Bruder Losada
Campaño y Montero de Espinosa¹⁶**

Nació en Medina del Campo, España, el 1 de noviembre de 1753; falleció en Valencia, España, el 24 de julio de 1828. Fue virrey del 4 de marzo de 1813 al 20 de septiembre de 1816. Un 5 de febrero de c. 1811-1813, sufrió un traumatismo craneoencefálico por la patada del caballo de Judas Tadeo Tornos, con pérdida del estado de alerta y fractura de un brazo, y luxación en una pierna por caída de su propio caballo durante un desfile en CDMX.

61. Juan José Ruiz de Apodaca y Eliza

Nació en Cádiz, España, el 3 de febrero de 1754; falleció en Madrid, España, el 11 de enero de 1835, siendo sepultado en el Panteón de Marinos Ilustres. Fue virrey del 20 de septiembre de 1816 al 5 de julio de 1821.

62. Pedro Francisco Novella Azabal Pérez y Sicardo

Nació en Madrid, España, el 21 de enero de 1769; falleció en La Habana, Cuba, el 9 de abril de 1822. Fue virrey⁹ del 5 al 21 de julio de 1821.

63. Juan José Rafael Teodomiro de O'Donjú y O'Ryan

Nació en Sevilla, España, el 30 de julio de 1762; falleció en CDMX, el 8 de octubre de 1821, a las 17 horas, de pleuresía, aunque se dijo que fue envenenado, siendo sepultado en Catedral. Fue virrey^r del 3 de agosto al 27 de septiembre de 1821. Fernando VII lo había sometido al llamado tormento de los perrillos^s, por considerarlo

⁹ Se considera virrey espurio o intruso, él se hacía llamar provisional.

^r Algunos no lo consideran virrey, sino jefe político superior.

^s Arrancamiento de uñas con la llave o gatillo de un fusil.

sospechoso de complicidad en la conspiración de Richard.

EPÍLOGO

En resumen, “...de los sesenta y un virreyes, dos de ellos desempeñaron el cargo por dos veces, de lo que resulta sesenta y tres períodos virreinales. Todos, excepto dos –Croix, flamenco de Lille y Branciforte, siciliano–, nacieron en territorios pertenecientes a España. Tres eran americanos: Acuña, de Lima; Díaz de Armendáriz, de Quito y el segundo Revillagigedo, de La Habana. Diez fueron obispos: Moya, García Guerra, Ortega, Enríquez de Rivera, Vizarrón, Núñez de Haro, Lizana, Palafox, Osorio y Torres. Y finalmente, treinta y cuatro tenían títulos nobiliarios. Ya en los últimos años de la dominación española, se dio por dos veces el caso de intrusión en el gobierno: Garibay, Novella. Un virrey, el Duque de Veragua, gobernó sólo cinco días: del 8 al 13 de diciembre de 1673...”.¹⁸

No hay unanimidad entre los historiadores en cuanto a las bondades del virreinato y los virreyes; por ejemplo, Ignacio Ramírez Calzada (1818-1879) dijo: “Las listas de los virreyes y arzobispos no deben leerse sino en la picota de la historia; los mejores se colocaron en el rango de un rector de colegio o de un intendente de policía. Ni una sola de aquellas cabezas refleja los acontecimientos contemporáneos de la Europa”, a lo que Alfonso Teja Zabre respondió: “Esto es exagerado, solamente por lo que se refiere a hombres como don Antonio de Mendoza y don Luis de Velasco, famosos por su capacidad administrativa, por su alta intención de humanidad, y sus dotes de honradez y decoro. Ellos representan la tendencia de la corona española para salvar a la raza indígena de total extinción o esclavitud sin límites, y la formación de un Estado equilibrador entre las clases privilegiadas y las masas desposeídas”.¹⁹

El fallecimiento de un virrey en la Nueva España daba pie a un protocolo que se desarrollaba de la siguiente manera, según Montemayor y Beleña: *“Inmediatamente convoca el Regente a acuerdo extraordinario y pasa aviso al Deán para que mande tocar la vacante, la cual se manifiesta con cien campanadas que se dan en la Santa Iglesia Catedral, a que corresponden las demás de esta capital y, en virtud de la orden, que se comunica al mismo tiempo al Comandante de Artillería, se disparan al instante tres cañonazos y luego uno cada media hora hasta la de retreta. A las cuatro de la mañana siguiente se disparan otros tres y sigue uno cada media hora en los propios términos que el día anterior, continuándose lo mismo mientras se mantiene insepulto el cadáver. Juntos el Regente, oidores y fiscales, en la sala principal de la Audiencia, por estar en ella la alacena en que se reservan los pliegos de Providencia, leído el oficio del Secretario y la fe de cadáver, se procede a la apertura de aquéllos o se pone certificación de no haberlos. En este último caso o en el de residir fuera de México el sujeto nombrado, se declara por auto formal haber recaído el Gobierno y Capitanía General en la Real Audiencia, y en su Regente la Presidencia, conforme a lo últimamente resuelto sobre el particular. Con testimonio de la fe de cadáver, de este auto y del pliego de providencia (también llamado pliego de mortaja, en el que constaba el nombre del sucesor del virrey difunto y que él había traído de España) se pone oficio firmado de todos los ministros, al sujeto que resulta nombrado, y se le dirige por medio de un extraordinario para que venga a encargarse del Gobierno. Se comunica al instante igual noticia a la Real Sala del Crimen, al Arzobispo y al Subinspector general, por billete del Regente u oidor decano. Se entrega el bastón al Regente, como presidente, lo que se hace notorio al público en uno de los salones del Real Palacio. Se da cuenta a S. M. con testimonio íntegro del expediente y oportunamente se pasa aviso a los demás tribunales y jefes militares, participándose, por último, a todo el reino por medio de oficio y cordilleras”.*^{12,14}

REFERENCIAS

1. Tibón G. Pinacoteca virreinal de San Diego. ¿Colonial o virreinal?, en: Sodi PE. Pinacoteca virreinal de San Diego. México: Populibros La Prensa, 1969: 3ª de forros
2. Sosa F. El Excmo. e Ilmo. Señor Don Pedro Moya de Contreras. 1573-1586, en: El Episcopado mexicano. Biografía de los Ilmos. Señores Arzobispos de México, desde la época colonial hasta nuestros días. Edit. Jus, México, 1962; I: 114 (Colección: Figuras y episodios de la Historia de México, No. 106).
3. Sampedro A. Las gafas del virrey Luis de Velasco (s. XVI). Arch Soc Esp Oft 2011; 86 (7): 234-235
4. Calvo M, Enoch, JM. Early use of corrective lenses in Spanish colonies of the Americas including parts of the future United States: Reference to Viceroy Luis de Velasco (the son). Optom Vis Sci 2003; 80 (10): 681-689.
5. Sosa F. El Excmo. e Ilmo. Sr. Don Fr. García Guerra. 1608-1612, en: El Episcopado mexicano..., op. cit., pág. I: 139.
6. Contreras RR. Bosquejo histórico de la autopsia, en: La autopsia: ¿Un procedimiento que ha pasado de moda? Gac Med Mex 1988; 124 (9-10): 343.
7. Contreras RR. Autopsia de Fray García Guerra, VI arzobispo, XII virrey y capitán general de la Nueva España, en: Autopsias famosas. Secretaría de Salud, México, 1994:51-60.
8. González-Treviño JL, Cavazos-Adame H, García-Guerrero J. El estrabismo del duque Sarmiento y Valladares, virrey de la Nueva España. Arch Soc Esp Oft 2017;92 (4): e19-e20.
9. De la Garza-Villaseñor, JL, Pantoja-Millán JP. La España peninsular, la Nueva España y la autopsia de una malformación anatómica. Rev Invest Clin 2008; 60 (3): 263-272.
10. Cerecedo CVB, Cerecedo OJF, Castillo RG. Sr. Dr. Don Alonso Núñez de Haro y Peralta, Arzobispo-Virrey de la Nueva España y fundador del Hospital General de San Andrés. Rev Med Hosp Gen Mex 1999; 62 (4): 295-299.
11. Cruz FS. El virrey Iturrigaray. Historia de una conspiración. Edit. Jus, México, 1965: 167 (Colección: México Heróico, No. 48).
12. de Valle-Arizpe A. Obras completas. Libreros Mexicanos Unidos, México, 1960: *passim* (dos tomos).
13. Cano SV. De la Luisiana a la Nueva España. La historia de Juan Bernardo Domínguez y Gálvez (1783-1847). Edición del autor, México, 1999: *passim*.
14. González OL. El funeral de los Virreyes, en: México Viejo (Época Colonial). Noticias históricas, tradiciones, leyendas y costumbres. Edit. Patria, México, 1966: 427-434.
15. Olimón NM. Juan de Palafox y Mendoza. Obispo, virrey, beato. Hombre de múltiples facetas. Relatos e historias en México 2011; 34: 32-35.
16. Ortiz GA. Félix María Calleja, la espada del virreynato. Relatos e historias en México 2010; 22: 32-42.
17. Hernández B. Enigmas novohispanos: la muerte del virrey conde de Gálvez. Crónica 2017 nov. 19 (disponible en:



<https://www.cronica.com.mx/notas/2017/1053098.html> (consultado el 12-08-2021).

18. Bravo UJ. Historia de México. La Nueva España. Edit. Jus, México, 1970; II: *passim* (tres tomos).
19. Teja ZA. Crónica general del Virreinato, en: Historia de México. Una moderna interpretación. Ediciones Botas, México, 1951: 187.
20. Sarrablo AE. El conde de Fuenclara. Embajador y virrey de Nueva España (1687-1752). Publicaciones de la Escuela de Estudios Hispano-Americanos de Sevilla, Sevilla, España, 1966: *passim* (dos tomos).
21. Achim M. La autopsia de fray García Guerra: metáforas corporales en el México del siglo xvii. El cuerpo, entre la farsa y el polvo, en: Cuerpo y religión en el México barroco. Escuela Nacional de Antropología e Historia, 2011: 63-64.

Obras generales

- De Wilson B. México y sus gobernantes. De 1519 a 1910. Biografías, retratos y autógrafos (iconografía completa). Con una reseña histórica anterior al descubrimiento y Conquista. Editora Nacional, México, 1967: *passim* (dos tomos).
- Guedea F. La sucesión de los gobernantes de México. A. del Bosque, Impresor, México, 1939: *passim* (dos tomos).
- Vázquez-Gómez J. Diccionario de Gobernantes de México (1325-1997). Editorial Patria, México, 1998: *passim*.
- Villapando JM, Rosas A. Historia de México a través de sus gobernantes. 150 biografías de los tlatoanis, virreyes y presidentes (1325-2000). Editorial Planeta Mexicana, México, 2003: *passim*.
- Luna MO. Los gobernantes de México. Editorial Universo, México, 1988: *passim*.
- Vázquez GJ. Prontuario de gobernantes de México 1325-1976. Editorial Nociones, México, 1982: *passim*.
- Carranza E. Resumen histórico de: Los gobernantes de México. Editorial Escorpio, México, 1989: *passim*.
- García PM. México y sus gobernantes (biografías). Librería de Manuel Porrúa. México, 1964: *passim* (3ª ed. actualizada por Heriberto García Rivas; prólogo de Arturo Sotomayor).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.6822>

Tratamiento médico de los sentimientos melancólicos durante el virreinato de la Nueva Granada entre los siglos XVIII y XIX

Medical treatment for melancholic feelings during the viceroyalty of New Granada between the 18th and 19th centuries.

Eduardo Tuta-Quintero,¹ Julio C Martínez-Lozano,¹ Valeria Gómez-Gómez,¹ María C Martínez-Ayala,¹ Ignacio Briceño-Balcázar,¹ Alberto Gómez-Gutiérrez²

Resumen

La melancolía es un sentimiento que ha acompañado al ser humano desde tiempos remotos. Diversos autores han tratado de entenderlo desde una perspectiva teológica, filosófica y psicológica; la melancolía está asociada con la tristeza, pero se entiende mejor como un sentimiento “agridulce”, mezcla de felicidad y tristeza. Se realizó la revisión de un documento histórico de una receta colonial donde se revisan uno a uno sus componentes mediante una revisión de la bibliografía en bases de datos electrónicas. En la actualidad ha tomado gran preponderancia debido al aumento de síntomas asociados con la tristeza y la depresión. Hemos encontrado ciertos efectos que podrían afectar la fisiopatología de la melancolía que se encuentra en los componentes de la prescripción. Resulta interesante y constructivo revisar el manejo médico de la melancolía, basado en plantas medicinales, las cuales se creía contribuyen a la mejoría del estado de ánimo y la calidad de vida de quienes padecían estos síntomas durante el periodo colonial en la Nueva Granada.

PALABRAS CLAVE: Tristeza; depresión; recetas médicas; plantas medicinales; historia de la medicina.

Abstract

Melancholy is a feeling that has accompanied the human being since ancient times. Various authors have tried to understand it from a theological, philosophical and psychological perspective; melancholy is associated with sadness, but is best understood as a “bittersweet” feeling, a mixture of happiness and sadness. A review of a historical document of a colonial prescription was carried out where its components were reviewed one by one by means of a review of the literature in electronic databases. At present it has taken great preponderance due to the increase in symptoms associated with sadness and depression. We have found certain effects that could affect the pathophysiology of melancholy found in the components of the prescription. It is interesting and constructive to review the medical management of melancholy, based on medicinal plants, which were known to improve the mood and quality of life of those who suffered from these symptoms during the colonial period in New Granada.

KEYWORDS: Sadness; Depression; Prescriptions; Medicinal plants; History of medicine.

¹ Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

² Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 20 de agosto 2021

Aceptado: 3 de noviembre 2021

Correspondencia

Eduardo Tuta Quintero
eduardotuqu@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Tuta-Quintero E, Martínez-Lozano JC, Gómez-Gómez V, Martínez-Ayala MC, Briceño-Balcázar I, Gómez-Gutiérrez A. Tratamiento médico de los sentimientos melancólicos durante el virreinato de la Nueva Granada entre los siglos XVIII y XIX. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1074-1079.



ANTECEDENTES

La capacidad de sentir es una de las principales características del ser humano. La medicina a través del tiempo, y siguiendo distintas corrientes científicas, ha buscado entender este componente emotivo y la influencia de las emociones en el equilibrio entre la salud y la enfermedad. Por esta razón, es importante entender que el hombre va más allá de su aspecto corporal, es un ser emocional, que interacciona a través de diversas experiencias emocionales, cuya influencia en su biología hasta ahora ha empezado a entenderse desde la perspectiva científica. En ese sentido, la psico-neuro-inmuno-endocrinología busca establecer las bases científicas que asocian las emociones con los estados de salud y enfermedad.¹

Entre las diferentes emociones que acompañan al ser humano está la melancolía, la Real Academia Española la define como “una tristeza vaga, profunda, sosegada y permanente, nacida de causas físicas o morales, que hacen que quien la padece no encuentre gusto ni diversión en nada”. En términos médicos es un estado del afecto en el que predomina la tristeza.¹

Melancolía es una palabra de origen griego, cuyo adjetivo significa negro y el sustantivo significa bilis. En un contexto histórico lleva a plantear el dilema entre cuerpo y alma, un cuerpo enfermo por un desequilibrio en su bilis y un alma que sufre por sentimientos de tristeza y abandono. Hipócrates aportó a la comprensión de estos aspectos con la descripción del estado de enfermedad como un desequilibrio entre los cuatro humores. Tiempo después, Galeno propuso que los humores eran el origen del temperamento y tenían asociación con la enfermedad, se planteaba que existían enfermedades húmedas y calientes, dependiendo de sus características y representaciones en el ser humano enmarcadas en lo terrenal, espiritual y en las condiciones

ambientales, buscando restaurar un equilibrio y, por esta razón, se les administraban medicinas frías para tratar las enfermedades que llamaban calientes, y medicinas secas contra las enfermedades llamadas húmedas.²

En la actualidad se entiende a la melancolía como un estado de ánimo que se asocia con distintas enfermedades, tanto a nivel de la psiquis como a nivel corporal; Hipócrates, cientos de años atrás, describió esta enfermedad como una parte de la bilis negra, pero en la actualidad se entiende como una entidad que es parte de todo, un conjunto de síntomas que pueden ser desencadenados por distintas causas orgánicas y psicológicas, las cuales pueden tener un tratamiento psiquiátrico-psicológico y médico.

Desde el siglo XX el término *melancolía* fue desplazado por el término *depresión*; sin embargo, actualmente en el campo de la psiquiatría, el término melancolía se reserva especialmente para casos de depresión severa con características especiales, como tristeza profunda, anhedonia, síntomas vegetativos, retardo motor, alucinaciones, entre otros.²

En la actualidad, el tratamiento de los trastornos depresivos se ha estudiado ampliamente y se cuenta con numerosas alternativas farmacológicas, como los medicamentos inhibidores de recaptación de serotonina, duales, tricíclicos, entre otros.³ Sin embargo, en los siglos XVIII y XIX aún no existían tales fármacos, pero la enfermedad mental sí afectaba a las personas con la misma intensidad con la que las afecta en la actualidad. Por esto, dada la ausencia de fármacos, le quisieron dar una solución desde sus conocimientos herbolarios y ancestrales, recurriendo a las plantas medicinales. Estas plantas han sido de utilidad en el descubrimiento de nuevas estrategias y componentes químicos en todo el mundo.⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante la revisión de textos antiguos se encontró en el archivo histórico Cipriano Rodríguez Santamaría, de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, la receta titulada “Melancolía⁴, y otras enfermedades y vagidos”; también se realizó una búsqueda en bases de datos como ScienceDirect, PubMed y SciELO, mediante los términos “melancolía” y “humores”, sin límite de tiempo, en idioma inglés y español, con los que se llevó a cabo una revisión de la melancolía desde épocas remotas hasta la actualidad, abordando la fisiopatología, la relación con otras enfermedades, importancia y posibles tratamientos. A su vez, se analizaron los diferentes componentes de la receta descrita para tratar de comprender los beneficios de su uso para el manejo de la enfermedad en aquella época.

RESULTADOS

A continuación, se realiza la transcripción del documento fuente

Melancolía y otras enferm y vagidos

Par el diluir el humor melancolico q ocasiona desalientos (desazón) en la boca, sacarle la lengua y engauela mucho la saliva y pa comprimir los vapores del estomago q cauzan -Vagidos (Turbados)-No provenidos de cólera y también para alivio de los dolores flatoxos interiores, sean altos o vallos es mui saludable tomar p.algunos días un posuelo de agua en q se haigan hervido bastantes pedacitos de corteza de sidra, sin la carne blanca de ella, con poca azúcar y pa q se necesita menos de ella se podrán secar antes los pedacitos otros de la corteza p ara as asi pierden parte de lo amargo. La sidra debe estar en sazón o madura. Par los vagidos es eficaz unas friegas del selebro laa con agua calientica de la de el Carmen, y olerla y distante del alimento beber

una cucharada de ella mezclada en agua hervida de una ramita de mejorana o de siempreviva una de la olorosa en cant. De un pozuelito. O hazer otra friega con vino tibio, y mezclado con atriaca y ambos remedios de mandar abrigo. O con aceite de almendras. **Figura 1**

Propiedades fitoterapéuticas de la receta colonial

Este preparado antiguo dirigido a diluir el humor melancólico buscaba aliviar los síntomas que una persona experimentaba, como insomnio, hiporexia y fatiga; buscaba la sedación para el alivio de su estado de tristeza. Tiene ingredientes disponibles para la época, como diversas plantas, alimentos y esencias utilizadas en la época por los curanderos. A continuación, se describen las propiedades de cada componente:

Corteza de cidra: La cidra, también llamada Citrus médica o Citron, tiene propiedades medicinales en diferentes campos, conocida por sus numerosos componentes químicos, como fenólicos, flavonoides, ácido ascórbico (vitamina



Figura 1. Receta para tratar el sentimiento de melancolía.

Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, Carpeta 2, recto 2. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>.



C) y pectina, que son potentes antioxidantes. Los flavonoides son un grupo diverso de componentes bioactivos y su concentración depende de la madurez de la fruta; además de efectos neuroprotectores conocidos por la modulación de la actividad neuronal, tiene beneficios para la salud mental, incluyendo plasticidad cerebral, comportamiento, estado de ánimo, depresión y cognición. Un ejemplo de este grupo es la naringina, a través de su actividad antiinflamatoria en las neuronas dopaminérgicas y la vía nigroestriada de la enfermedad de Parkinson, tiene efecto neuroprotector.⁵

Azúcar: componente conocido en nuestra dieta, usado no solo como endulzante, sino también como conservante; es fuente de energía debido a su alto contenido calórico, afecta el sistema nervioso central, específicamente en las vías estimulantes, como la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, la corteza frontal y el hipocampo; sin embargo, su consumo en dosis altas se asocia con obesidad, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, cáncer y enfermedad de Alzheimer.⁶

Agua caliente del Carmen: es conocida en Europa y Sudamérica desde el siglo XVII pues era preparada por los monjes de los Carmelitas Descalzos para personas con problemas nerviosos e histeria y los problemas del alma y violencia.⁷ Actualmente se usa en el tratamiento de los síntomas relacionados con el estrés, trastornos gastrointestinales y nerviosos, y para el malestar asociado con la menstruación.⁸

El componente activo del agua del Carmen es *Melissa officinalis L*, u hoja de melisa, que ha demostrado ser efectiva para el tratamiento del estrés, ansiedad, depresión e insomnio. Las propiedades de este componente incluyen la disminución de las concentraciones de malondialdehído, la restauración de las concentraciones séricas de corticosterona, mejora

las actividades antioxidantes de las enzimas y disminuye la apoptosis celular.⁹

Mejorana (Origanum majorana): hierba perenne que pertenece a la familia de las lamiaceae, que además de ser ampliamente usada por sus propiedades aromáticas (ya que recuerda al pino y a los cítricos), tiene efecto antiespasmódico y relajante muscular. En estudios de modelo animal, ha demostrado tener propiedades anti-depresivas, ya que tiene efectos en la regulación del sistema adrenérgico y serotoninérgico, pues sus componentes bioquímicos, como los flavonoides y los monoterpenoides, regulan dicho sistema.¹⁰

Siempre viva (Helichrysum italicum): característica del área mediterránea y conocida por sus efectos antiinflamatorios y antialérgicos, también eficaces en problemas respiratorios alérgicos o infecciosos y enfermedades de la piel, como la psoriasis y el eccema. Puede tomarse en forma de extracto líquido o en infusión.¹¹

Las partes más utilizadas de este componente son sus flores y sus hojas. Sus flavonoides y terpenos fueron eficaces contra bacterias, sus acetofenonas, floroglucinoles y terpenoides mostraron acción antifúngica. También se demostró una acción inhibitoria en diferentes vías del metabolismo del ácido araquidónico y otros mediadores proinflamatorios.¹²

Vino: bebida obtenida de la uva mediante la fermentación alcohólica del zumo, se ha producido desde el periodo Neolítico; en la receta se recomienda tibia o calentar. En la medicina tradicional se conoce ampliamente por su efecto antioxidante, gracias al resveratrol, que disminuye las enfermedades coronarias. Estas propiedades se atribuyen al efecto de polifenoles, específicamente el resveratrol, que actúa sobre las sirtuinas, regulando la expresión de distintos genes.¹³

Asimismo, el consumo moderado de vino, de 2 a 7 bebidas a la semana, se asocia con disminución de la incidencia de la depresión; sin embargo, el consumo excesivo de alcohol puede tener efectos nocivos.¹⁴ El alcohol etílico es una sustancia psicoactiva que tiene efectos adversos ya sean nutricionales, neurológicos, hepáticos y teratogénicos, puede llegar a intoxicar a quien lo consume y alterar el sistema nervioso central, gastrointestinal y endocrino por el desequilibrio ácido básico que puede llegar a causar. Se asocia con aumento de violencia intrafamiliar, violencia general, actos delictivos y accidentes de tránsito, también puede desencadenar depresión por sus consecuencias en cuanto a atrofia cerebral y degeneración cerebelosa.¹⁵

Atriacá-triacá (Veronica officinalis): tradicionalmente se usó para tratar enfermedades pulmonares debido a sus efectos antiinflamatorios, pues *in vitro* afecta la capacidad de degranulación de los mastocitos y regula la liberación de mediadores proinflamatorios.¹⁶ También se conocen efectos antioxidantes y antimicrobianos debido a sus componentes fenólicos y esterólicos; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su mecanismo *in vivo*.¹⁷

Aceite de almendras: Prunus dulcis se ha usado por mucho tiempo como complemento de recetas médicas y debido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antihepatotóxicas, su aceite *Oleum amygdalae* es rico en beta-zosterol, escualeno, alfa-tocoferol y vitaminas del complejo B y cinc, por lo que es más conocido por sus beneficios en lubricación de la piel y utilizado para mejorar el tránsito intestinal. La escuela ayurvédica también consideraba este ingrediente nutricional para el cerebro y el sistema nervioso central.¹⁸

DISCUSIÓN

La melancolía causa síntomas relacionados con la pérdida de apetito, trastornos del sueño,

incapacidad de realizar actividades diarias y sentimientos de tristeza profunda. En la actualidad, se considera un síntoma relacionado con la depresión y otros trastornos de la salud mental. El tratamiento de esta afección ha ido evolucionando con el tiempo, empezando por agentes fitoterapéuticos provenientes de distintas raíces y plantas medicinales.

Los ingredientes principales de esta receta, cidra, mejorana, vino y la atriacá, son elementos de la naturaleza utilizados en el tratamiento de la melancolía, traídos de distintos continentes. Algunas culturas en Colombia aún mantienen la tradición de dichas recetas o preparaciones similares con las que, mezclando distintos ingredientes, logran aliviar o curar varias enfermedades, incluidas las enfermedades mentales.

Gracias a los avances en la ciencia podemos identificar los compuestos activos de las plantas utilizadas y los efectos que podrían tener en los síntomas, con esto podemos ver que a pesar de no tener el mismo conocimiento que tenemos hoy en día, nuestros ancestros lograron ver los efectos de estas plantas en las diferentes enfermedades y que su uso no es una superstición. Además, al considerar que antiguamente utilizaban infusiones en agua o extractos, que quedaban reducidos a brebajes en los cuales los componentes fitoterapéuticos eran más puros, los médicos del siglo XVIII estaban siendo precursores de lo que hoy día conocemos como farmacología.

CONCLUSIONES

La melancolía, a pesar de ser un síntoma que no es francamente físico, debe tenerse en cuenta como un síntoma que afecta la calidad de vida, por esto, desde la época colonial se han hecho numerosos esfuerzos para aliviar o curar esta condición.



Gracias al conocimiento de la historia de la medicina colombiana podemos entender cómo ha evolucionado nuestra praxis y el porqué del uso de tratamientos similares usados hoy día por médicos ancestrales o alternativos. Podemos concluir que es necesario realizar más investigaciones acerca de las plantas usadas para conocer a fondo sus propiedades y encontrar nuevos compuestos terapéuticos efectivos. Desde el punto de vista científico, hay cierto escepticismo acerca de las propiedades curativas de las plantas usadas con fines medicinales. Sin embargo, gracias a las numerosas investigaciones sobre este tema se ve la importancia de insistir en este tipo de investigaciones que permitan determinar el verdadero efecto del uso de las plantas en el manejo de los síntomas en enfermedades como la melancolía.

Agradecimientos

Los autores expresan agradecimiento a Marcela Revollo Rueda, directora del Archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana.

REFERENCIAS

1. ASALE R. melancolía | Diccionario de la lengua española [Internet]. "Diccionario de la lengua española" - Edición del Tricentenario. 2020 [cited 6 July 2020]. Available from: <https://dle.rae.es/melancol%C3%ADa>.
2. Telles-Correia D, Marques JG. Melancholia before the twentieth century: fear and sorrow or partial insanity? *Front Psychol* 2015; 6: 81. doi:10.3389/fpsyg.2015.00081.
3. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez J. Tratamiento farmacológico de la depresión. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 233-240. <https://doi.org/10.1157/13075575>.
4. Universidad de la Sabana. Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santa María, Fondo Manuel María Mosquera. Carpeta 2 - 136 recto.
5. Chhikara N, Kour R, Jaglan S, Gupta P, Gat Y, Panghal A. Citrus medica: nutritional, phytochemical composition and health benefits - a review. *Food Funct* 2018; 9 (4): 1978-1992. doi: 10.1039/c7fo02035j.
6. White J. Sugar [Internet]. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2018 [cited 24 September 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775006/>
7. ElHerbolario.com. Agua del Carmen. *ElHerbolario.com* <http://elherbolario.com/y-ademas/magia-y-tradicion/item/838-agua-del-carmen> (accessed February 28, 2021).
8. Agua del Carmen. Prospecto Agua del Carmen solución oral. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/27454/Prospecto_27454.html (accessed February 28, 2021).
9. Ghazizadeh J, Hamedeyazdan S, Torbati M, Farajdokht F, et al. Melissa officinalis L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Exp Physiol* 2020; 105: 707-720. doi: 10.1113/EP088254.
10. Abbasi-Maleki S, Kakhoda Z, Taghizad-Farid R. The antidepressant-like effects of *Origanum majorana* essential oil on mice through monoaminergic modulation using the forced swimming test. *J Tradit Complement Med* 2019; 10 (4): 327-335. doi: 10.1016/j.jtcme.2019.01.003.
11. Sala A, Recio M, Giner RM, Máñez S, Tournier H, Schinella G, Ríos JL. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Helichrysum italicum*. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54 (3): 365-371. DOI:10.1211/0022357021778600.
12. Antunes-Viegas D, Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. *Helichrysum italicum*: from traditional use to scientific data. *J Ethnopharmacol* 2014; 151 (1): 54-65. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.005.
13. Efectos beneficiosos del consumo moderado de vino: resveratrol - E-Prints Complutense [Internet]. Eprints.ucm.es. 2020 [cited 13 September 2020]. Available from: <https://eprints.ucm.es/50096/>
14. Gea A, Beunza JJ, Estruch R, Sánchez-Villegas A, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, et al. Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PRE-DIMED study. *BMC Medicine* 2013; 11. doi:10.1186/1741-7015-11-192.
15. Mora-Torres M. Intoxicación alcohólica. *Med. leg. Costa Rica* 2016; 33 (2): 66-76.
16. Gründemann C, Garcia-Käufer M, Sauer B, Stangenberg E, Könczöl M, Merfort I, Zehl M, Huber R. Traditionally used *Veronica officinalis* inhibits proinflammatory mediators via the NF- κ B signalling pathway in a human lung cell line. *J Ethnopharmacol* 2013; 145 (1): 118-26. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.039.
17. Mocan A, Vodnar DC, Vlase L, Crişan O, Gheldiu AM, Crişan G. Phytochemical characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and their antioxidant and antimicrobial properties. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (9): 21109-27. doi: 10.3390/ijms160921109.
18. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract* 2010; 16 (1): 10-2. doi: 10.1016/j.ctcp.2009.06.015.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4747>

Cáncer de mama en un hombre joven

Breast cancer in a young male.

José Luis López-López,¹ Nelly Atri-Salame,² Ximena Borges-Ocejo,² Daniel Salame-Waxman^{2,3}

Resumen

ANTECEDENTES: El cáncer de mama en el hombre es una afección clínica poco frecuente; de manera similar a lo que ocurre en las mujeres, su causa es poco conocida y parcialmente caracterizada.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 41 años con un tumor localizado en la mama derecha, acompañado de mastalgia y galactorrea. Sin síntomas B. En estudios de extensión se obtuvo como hallazgo anemia y alteración en los estudios de laboratorio basales relacionados con insuficiencia renal crónica conocida. Posterior a los estudios de extensión se realizó biopsia transoperatoria que diagnosticó carcinoma ductal infiltrante de patrón no específico. Por antecedente de insuficiencia renal crónica se ofreció como tratamiento mastectomía radical modificada derecha y radioterapia coadyuvante. En la actualidad, el paciente, posterior a 2 años de seguimiento, se mantiene con hormonoterapia a base de tamoxifeno y se encuentra en un periodo libre de enfermedad.

CONCLUSIONES: A pesar de ser una afección poco frecuente, el cáncer de mama en hombres debe tomarse en cuenta durante todo momento como diagnóstico diferencial para poder ofrecer en tiempo y forma adecuados un tratamiento pertinente.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama en hombres; epidemiología; factores de riesgo; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Breast cancer in men is a rare clinical entity; similar to what occurs in women, its cause is little known and partially characterized.

CLINICAL CASE: A 41-year-old male patient with a tumor located in the right breast, accompanied by mastalgia and galactorrhea. No symptoms B. In extension studies, anemia and abnormalities in the baseline laboratories related to known chronic renal failure were found. After extension studies, an intraoperative biopsy was performed, diagnosing infiltrating ductal carcinoma with a non-specific pattern. Due to a history of chronic renal failure, right modified radical mastectomy and adjuvant radiotherapy were given as treatment. Currently, after 2 years of follow-up, the patient is maintained with tamoxifen-based hormone therapy and is in a disease-free period.

CONCLUSIONS: Breast cancer in men, despite being a rare entity, should be taken into account as a differential diagnosis to be able to offer a relevant treatment in a timely and adequate manner.

KEYWORDS: Breast cancer in men; Epidemiology; Risk factors; Prognosis.

¹ Departamento de ginecología y oncología, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México, México.

² Departamento de ciencias de la salud, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac México, Estado de México, México.

³ Departamento de prevención y equipo médico, CADENA AC, Estado de México, México.

Recibido: 9 de septiembre 2020

Aceptado: 9 de mayo 2021

Correspondencia

Daniel Salame Waxman
drdanielsalame@gmail.com

Este artículo debe citarse como: López-López JL, Atri-Salame N, Borges-Ocejo X, Salame-Waxman D. Cáncer de mama en un hombre joven. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1080-1089.



ANTECEDENTES

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva.

El cáncer de mama no puede prevenirse, la detección oportuna es la única opción para poder descubrir a tiempo esta enfermedad, lo que significa que, para disminuir las muertes por cáncer de mama, las mujeres deben ser diagnosticadas en etapas tempranas.

Para realizar el diagnóstico con oportunidad es necesario intensificar, de acuerdo con la edad de cada mujer, las tres acciones básicas de detección: autoexploración, exploración clínica y mastografía. Ésta se ha acreditado como la prueba de cribado más efectiva. Los programas de cribado mediante mastografía consiguen una disminución en la mortalidad por cáncer de mama.

Durante la pubertad de los hombres, existe aumento en la concentración de estrógeno e incremento de 30 veces sobre el valor normal de testosterona. Estos cambios conducen a proliferación de forma transitoria de los conductos y su estroma, seguida de involución, concluyendo con atrofia de los conductos. Es por esto que el seno masculino normal se caracteriza principalmente de grasa subcutánea y un remanente de tejido ductal subareolar.¹

La bibliografía internacional menciona al cáncer de mama en hombres como el responsable de menos del 1% de todos los cánceres en el sexo masculino y menos del 1% de los cánceres de mama en general.² La prevalencia en la bibliografía ha reportado un incremento con la edad, alcanzando un pico a finales de la sexta y principios de la séptima década de la vida, siendo la edad media al diagnóstico de 60 a 71 años.

En México, los principales cambios que se han producido en el panorama epidemiológico y la adquisición de estilos de vida de los países industrializados han contribuido a posicionar al cáncer de mama en primer lugar como causa de enfermedad neoplásica, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía, tal y como lo mencionan los datos reportados por el Instituto Nacional de Cancerología, en los que el 0.44% son casos de hombres, la edad en que predomina es en mayores de 60 años y la etapa clínica o estadio es IIIB. Además, el cáncer de mama masculino no es más agresivo que el femenino, se ha comprobado que en etapas clínicas similares a las de la mujer tienen un pronóstico similar.³

Los factores de riesgo relacionados con mayor frecuencia con el cáncer de mama masculino incluyen: trastornos testiculares, obesidad, aumento de las concentraciones de estrógeno y consumo de alcohol.^{3,4} Con base en estos datos, al encontrarse nuestro paciente fuera de la epidemiología habitual, consideramos relevante comunicar su caso y su tratamiento, con el propósito de aumentar la experiencia y poder emitir recomendaciones más sólidas a futuro.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad con antecedente de hipertensión arterial sistémica de 5 años de evolución en tratamiento actual con nifedipino 30 mg vía oral cada 12 horas, enfermedad renal crónica en tratamiento con terapia de sustitución renal. Entre los antecedentes quirúrgicos de relevancia destacó un trasplante renal derecho hacía 24 años debido a su enfermedad renal crónica y amigdalectomía en la infancia, sin complicaciones en ambos procedimientos.

Inició su padecimiento actual en noviembre de 2016 al palpar un tumor localizado en la mama derecha de crecimiento rápido, acompañado de mastalgia y galactorrea. Sin pérdida de peso

ni síntomas agregados, por motivos personales difirió su atención por tres años hasta acudir a nuestro centro hospitalario (Centro Médico Dalinde, Ciudad de México).

A la exploración física, se encontró con signos vitales estables, sobresalían mamas asimétricas a expensas de un tumor de 8 x 8 cm de diámetro; mama derecha móvil, no adherida a planos profundos, de consistencia dura, no dolorosa a la movilización, no se palpaban adenomegalias axilares; mama izquierda sin alteraciones; el resto de la exploración sin datos patológicos.

Los estudios de laboratorio al ingreso mostraron los siguientes hallazgos anormales: eritrocitos $3.5 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina 10 g/dL, hematócrito 31.1%, urea sérica 116.9 mg/dL, creatinina 2.8 mg/L.

Como primer estudio de imagen se realizó radiografía de tórax en proyección AP, misma que no mostró datos de infiltración ni metástasis. No se realizó mastografía, posteriormente se aplicó un gammagrama óseo que descartó metástasis ósea.

Impresión diagnóstica: en un inicio, por las características clínicas del tumor se manejó como probable tumor filoides, 10 meses después del comienzo del padecimiento actual se le realizó biopsia con estudio transoperatorio, que reportó carcinoma ductal infiltrante de patrón no específico, grado histológico III, poco diferenciado con escala de SBR de 8 (3 + 3 + 2), tamaño de 5.5 cm de eje mayor, reacción desmoplásica no identificada, permeación linfovascular focal, invasión perineural no identificada, necrosis leve focal, infiltrado linfoplasmocitario leve local; todos los bordes quirúrgicos se encontraban en contacto con la lesión, excepto el borde externo que se encontraba a 1.5 cm de la piel, por lo que se realizó mastectomía radical modificada.

En el reporte axilar se obtuvieron 24 ganglios linfáticos libres de lesión, por lo que su etapa clí-

nica final fue IIB (T3, N0, M0), luminal A, ya que debido a la insuficiencia renal no recibió quimioterapia y solo fue tratado con 25 fracciones de radioterapia en el Centro Médico Dalinde. En seguimiento actual el paciente se mantiene con hormonoterapia a base de tamoxifeno, teniendo un periodo libre de enfermedad de dos años.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama ocurre en aproximadamente el 1% de toda la población masculina; sin embargo, el número de hombres que reciben un diagnóstico positivo se encuentra en aumento. La falla en reconocer esta enfermedad de forma temprana en hombres con una masa en el tórax puede llevar a ulceración local e invasión de la pared torácica, limitando y complicando sus opciones terapéuticas.⁵

La información al respecto de esta enfermedad es limitada y el tratamiento es prácticamente adaptado con respecto al aplicado en la población femenina por la abundante evidencia disponible. Sin embargo, muchos autores defienden la postura de que esta afección es completamente diferente en hombres que en mujeres, usando como argumento que en hombres esta enfermedad es con mayor frecuencia positiva en relación con receptores de estrógeno y progesterona positivos, con menor frecuencia de HER 2 amplificado; el carcinoma lobulillar que es responsable del 10 al 15% de los casos de cáncer de mama en mujeres es excepcionalmente raro en hombres.^{6,7}

Los antecedentes encontrados sobre el cáncer de mama en hombres a nivel internacional corresponden a datos limitados y diversos, debido principalmente a la baja incidencia de esta enfermedad, las variaciones epidemiológicas según la raza y a situaciones endémicas específicas; tal es el caso de los hombres judíos askenazi, familias judías provenientes de Europa



central y oriental, en los que la incidencia es de 2-3/100,000 hombres y que corresponde a una de las comunidades con un importante número de descendientes en nuestro país.³

También están los hombres europeos, que muestran índices de 1/100,000, los japoneses con solo 4-5/1,000,000 y el caso puntual de los africanos, en donde Uganda y Zambia tienen incidencia anual de 5/100 y 15/100 hombres, respectivamente, esto dado por la alta prevalencia de hepatitis B y C en su población, donde la insuficiencia hepática subsecuente es la causa de hiperestrogenismo secundario en ellos, como ocurre en la infección por virus de la hepatitis B o C; lo contrario se observa en Japón, donde hay menos de 5 casos por millón de habitantes.³

En México en 2003 hubo 200 casos en hombres (4.3%) y 4455 en mujeres (95.7%), a razón de 22 mujeres por cada hombre. En 2004 había 173 casos en hombres (3.3%) y 5018 mujeres (96.6%), con una relación de 29 mujeres por cada hombre. En 2006, 119 casos en hombres (1.9%) y 6009 mujeres (98%), con una proporción de 50 mujeres con cáncer de mama por cada persona de sexo masculino con esta afección. Llama la atención que cada año se produjo un aumento de los casos masculinos. Las tasas por 100,000 habitantes no cambiaron: 0.2 en 2003; 0.48 en 2004; 0.41 en 2005 y 0.32 en 2006. En la Ciudad de México se produjo un aumento de la incidencia en esos años.

Por muchos años la incidencia de esta enfermedad en el hombre se había mantenido estable; sin embargo, con estadísticas recientes se ha observado un incremento sustancial de 0.86 a 1.06 por cada 100,000 habitantes en los últimos 26 años.⁴

Los factores de riesgo se resumen en el **Cuadro 1**; sin embargo, en esta sección se destacan los siguientes:

Cuadro 1. Factores de riesgo implicados en el cáncer de mama

Conocidos	Sugerentes	Inconclusos
BRCA2	Síndrome de	Gen AR
Antecedente familiar	de	CHEK2
Síndrome de Klinefelter	Cowden	Cáncer de próstata
Obesidad	Cirrosis	y su tratamiento
Trastornos testiculares		Ginecomastia
Criptorquidia		Exposición
Orquiectomía		ocupacional
Radioterapia		Dieta
Estrógenos exógenos		Alcohol
		Temperaturas elevadas

Antecedente familiar: al igual que el cáncer de mama en la mujer, el antecedente familiar confiere un riesgo relativo de 2.5; alrededor del 20% de los hombres con cáncer de mama tiene un pariente de primer grado con esta enfermedad.⁵⁻⁸

BRCA2: mientras que en las mujeres las mutaciones genéticas en la línea germinal del gen BRCA1 les confiere un riesgo de por vida de padecer cáncer de mama del 60 al 80%, la mutación de este mismo gen en el hombre no parece conferirle un riesgo elevado. El gen BRCA2 está localizado en el cromosoma 13q12-13 y se relaciona ampliamente con el cáncer de mama en hombres hereditario, por lo que su inactivación puede ser un evento importante para la inestabilidad genómica y tumorigénesis.⁹

Los criterios actuales mundialmente aceptados para realizar el estudio genético son:⁷

1. Hombres con cáncer que tengan antecedente familiar de cáncer de mama u ovario, en familiares de primera y segunda línea, diagnosticados antes de los 50 años.
2. Hombres con diagnóstico de cáncer de mama independientemente de su antecedente familiar.

3. Hombres con diagnóstico de cáncer de próstata que tienen antecedente familiar de cáncer de mama u ovario en familiares de primera y segunda línea, diagnosticados antes de los 50 años.
4. Hombres judíos askenazi, portadores de alteraciones BRCA en el 2.5% de los casos.

Síndrome de Klinefelter: frecuentemente está implicado en el cáncer de mama en hombres, su cariotipo 47 XXY ocurre en 1 de cada 1000 hombres, clínicamente los pacientes muestran un hábito eunuco, ginecomastia, testículos pequeños y concentraciones elevadas de hormona folículo estimulante (FSH).

El 4% de los pacientes masculinos con cáncer de mama tienen este síndrome, por lo que se cree que este riesgo incrementado se debe a la proliferación constante del epitelio ductal, a la estimulación hormonal o a la administración exógena de testosterona, que es convertida a estrógenos en el tejido adiposo periférico.⁸

Síndrome de Cowden: es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hamartomas principalmente de la piel, las mucosas y la tiroides. Se relaciona con un riesgo de por vida de un 25-50% de padecer cáncer de mama en las mujeres afectadas y carcinoma de la glándula tiroides; afecta a 1 de cada 250,000 personas y se debe a una mutación en el gen supresor PTEN; sin embargo, únicamente se han reportado dos casos masculinos de cáncer de mama relacionados con este síndrome, que mostraban mutaciones en la línea germinal del PTEN.⁴

CHEK2- es una proteína que regula el ciclo celular, al igual que BRCA 1 y 2, por lo que se encarga de “verificar” la reparación del ADN, mutaciones en esta cinasa incrementan el riesgo 10 veces de padecer cáncer de mama en hombres.⁴

También se ha estudiado que los hombres que trabajan en la industria del jabón y perfume muestran con mayor frecuencia esta neoplasia, de la misma manera ocurre en sujetos expuestos al petróleo y a los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en el humo del cigarro.

Otros factores de riesgo son la administración de estrógenos exógenos para el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de próstata, obesidad y cirrosis hepática.^{4,8-14}

El tejido mamario en hombres es rudimentario, no se desarrolla por completo a menos que se exponga a un aumento de los estrógenos endógenos, exógenos o ambos, por lo que el tipo histológico predominante es el ductal invasor, que representa más del 90% de todos los tumores en el hombre. Otros tipos histológicos menos frecuentes son papilomas invasores y lesiones medulares (**Cuadro 2**). El carcinoma lobulillar se ha reportado en hombres con síndrome de Klinefelter, es una variante muy rara y puede estar asociada con carcinoma lobulillar *in situ*.¹⁰

La mayoría de los pacientes manifiestan un tumor no doloroso, firme y localizado en la región

Cuadro 2. Frecuencia en porcentaje del grado histológico del cáncer de mama

Histología	Porcentaje
Carcinoma ductal infiltrante	90
Grado I	20
Grado II	55
Grado III	25
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	10
Papilar invasor	2
Medular	2
Mucinoso	1
Enfermedad de Paget	1
Lobulillar	1



subareolar.^{11,12} A medida que la enfermedad avanza el tumor puede ser doloroso al tacto y puede ser evidente un incremento global de la glándula mamaria con retracción del pezón, en tanto que la enfermedad avanzada se caracteriza por dolor, ulceración, retracción de la piel y descarga sanguinolenta a través del pezón.⁴

La masa puede localizarse en la región central en el 70 al 90% de los casos, es poco frecuente que se localice en el cuadrante superior externo.^{11,13,14}

El tamaño tumoral varía según el diagnóstico, pero es frecuente encontrarlo en etapas clínicas localmente avanzadas, cuando está fijo a la piel o al músculo pectoral, además de observar adenopatías axilares tomando en cuenta que la enfermedad tiene ligera predisposición por la mama del lado izquierdo. El cáncer bilateral es un evento poco frecuente que ocurre en el 5% de los casos.³

El dolor óseo o tos son comunes en la enfermedad metastásica. Los segundos primarios están presentes en un 5-15% de los pacientes y por lo general están relacionados con la edad de los mismos; los más comunes son de pulmón, próstata, colon y piel.¹²

El motivo de consulta más frecuente en los hombres es principalmente la percepción de una masa palpable no dolorosa en la mama; sin embargo, también pueden manifestar descargas por el pezón o inversión del mismo, edema, retracción, ulceraciones de la piel o linfonodos axilares palpables.¹⁴ La ginecomastia, independientemente de la edad de aparición, no representa mayor riesgo de cáncer de mama en hombres, pues las probabilidades de padecer esta enfermedad son las mismas que las de la población general sin ginecomastia.¹⁵

Frente a la sospecha clínica del tumor, el abordaje inicial debe basarse en la asociación de

tres herramientas esenciales para el diagnóstico del cáncer de mama, que son: examen físico e histología, deben solicitarse ecografía mamaria, mamografía bilateral en forma simultánea para programar la toma de la muestra histológica mediante una biopsia Core, biopsia incisional o biopsia por escisión.^{14,16,17}

En la actualidad el tratamiento del cáncer de mama en hombres sigue siendo una extrapolación de los datos obtenidos y conductas realizadas con mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, sin haberse realizado aún ningún estudio prospectivo con distribución al azar de alto impacto que modifique las líneas del tratamiento a seguir. La cirugía es la piedra angular del tratamiento contra el cáncer de mama en hombres. El procedimiento actualmente más utilizado y descrito en la bibliografía es la mastectomía radical modificada con disección axilar, pero se describe la posibilidad de realizar una mastectomía total simple junto al estudio del ganglio centinela en los tumores menores de 3 cm sin linfonodos axilares palpables.¹³⁻²⁰ La infiltración ganglionar axilar ha demostrado ser un importante predictor en la supervivencia general a largo plazo.¹⁷

El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor y, por tanto, es el primer ganglio linfático donde es posible que el tumor se disemine. Se localiza inyectando una sustancia radioactiva o un tinte azul cerca del tumor. Esta sustancia fluye a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios linfáticos.²¹⁻²⁶

El procedimiento consiste en extraer el primer ganglio linfático que recibe esta sustancia y analizar si está afectado por el tumor. Si no se detectan células tumorales, no hará falta extraer más ganglios y así se evita la linfadenectomía y sus posibles complicaciones. En el caso de que exista afectación del ganglio centinela por el tumor, debe hacerse la linfadenectomía (a

veces en el mismo acto quirúrgico y otras en un segundo tiempo).²³

El manejo del ganglio centinela está justificado en un grupo específico de pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Se recomienda realizarlo en casos donde el tumor sea mayor a 2 cm, con componente comedo, grado 3 o, bien, en pacientes que serán sometidos a mastectomía total.^{21,22,23}

Entre las recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela revisadas en la bibliografía se incluyen:²²

1. Durante el transoperatorio:
 - a) Cortes seriados longitudinales del ganglio cada 2 mm.
 - b) Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.
2. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e inmunohistoquímica solo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.
3. Informe histopatológico:
 - a) Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.
 - b) Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores a 2 mm).
 - c) Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 hasta 2 mm de dimensión.
 - d) Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.
 - e) Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm). Con-

signar si fueron detectados por H-E o IHQ.²⁰

Sin embargo, la guía de práctica clínica de nuestro país enfocada en el tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel recomiendan no practicar de manera rutinaria la realización de inmunohistoquímica IHQ (citoqueratinas AE1/AE3), o prueba de cadena de polimerasa (PCR) en el ganglio centinela.^{21,22,23}

La mastectomía con disección axilar sigue siendo el procedimiento más recomendado para tratar el cáncer de mama en el hombre. A pesar de los avances recientes en la aplicación de la biopsia de ganglio linfático centinela para la estadificación axilar en mujeres con cáncer de mama, la mastectomía radical modificada sigue siendo el estándar de atención para pacientes varones con cáncer de mama en la mayor parte de las instituciones.²³

Con frecuencia, el cáncer de mama se diagnostica en hombres en una etapa avanzada, lo que hace que la biopsia del ganglio linfático centinela sea inapropiada, pero aún una proporción considerable de pacientes muestran una axila clínicamente negativa, lo que los convierte en sujetos aptos para un método menos invasivo de estadificación axilar.²³⁻²⁶

La biopsia del ganglio linfático centinela en pacientes varones con cáncer de mama es un método sencillo y fiable para estadificar la axila y evitar disecciones axilares innecesarias, y en nuestra opinión debe considerarse el procedimiento de primera elección en pacientes varones con cáncer de mama y axila clínicamente negativa.²³⁻²⁶

En general, se mantienen las mismas indicaciones y contraindicaciones que en la mujer, en casos avanzados con importante afectación de la piel se ofrece también la alternativa de



un colgajo de músculo recto anterior, músculo dorsal o, bien, un injerto dermoepidérmico para cubrir el defecto.²²

De forma anecdótica se han realizado orquiectomías bilaterales, adrenalectomías e hipofisectomías como terapia paliativa en el cáncer de mama avanzado en hombres.²²

La radioterapia se considera en los pacientes que tienen un tumor de más de 5 cm, los cercanos a menos de 10 mm o cuando el ganglio centinela en la axila resulta positivo. Las indicaciones son las mismas que en las mujeres: radioterapia preoperatoria en cánceres localmente avanzados y radioterapia posoperatoria cuando la afectación axilar es positiva.²⁴

En quimioterapia se utiliza el mismo esquema y número de ciclos que en la mujer, administrarla en forma preoperatoria ayuda a un mejor manejo neoadyuvante, pero desafortunadamente, al momento de diagnosticar el cáncer, la mayoría de los pacientes son de edades avanzadas, con contraindicaciones médicas para recibir los fármacos habituales.²²

Los esquemas más prescritos son:

1. Ciclofosfamida más metrotexato más 5-fluorouracilo.
2. 5-fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida.
3. Epirubicina más ciclofosfamida.^{17,21,22,24}

A pesar de su baja incidencia, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en todo el mundo entre las enfermedades neoplásicas; sin embargo, por el poco conocimiento de la población y al tener escaso número de pacientes, esto puede ocasionar que su diagnóstico se retrase, por lo que el tratamiento y el pronóstico pueden verse afectados.²⁵⁻²⁸

El reporte de caso comunicado es un hallazgo extraordinario que sale de la casuística global con respecto a la edad media de diagnóstico que va de 61 a 70 años, dato que nos llamó la atención, ya que nuestro paciente estaba ingresando a la quinta década de la vida, con ausencia de factores de riesgo específicos para esta neoplasia.^{14,29,30}

El pronóstico en este tipo de pacientes es peor que en el sexo femenino debido a que comúnmente se establece el diagnóstico de forma retrasada, ya encontrándose la mayoría de los casos en un estadio tardío que lo convierte en un estado de salud grave, como fue el caso de nuestro paciente que tardó tres años en buscar atención médica. La supervivencia global a 5 años en la etapa clínica II (como en nuestro paciente) se ha reportado del 84%.³¹

No queda duda de que en esta enfermedad un diagnóstico temprano es fundamental para disminuir la tasa de mortalidad,³² por lo que deben realizarse estudios de tamizaje en poblaciones con factores de riesgo conocidos, como los mencionados en el **Cuadro 1**, así como también empoderar a los pacientes que tienen alto riesgo de cáncer de mama debido a antecedentes familiares fuertes o aparición temprana de cáncer de mama-ovario, recomendar medidas preventivas, como actividad física, evitar el consumo de tabaco, limitar la ingesta de bebidas alcohólicas, lograr y mantener un peso saludable, consumir una dieta con alto contenido de frutas y verduras, como la dieta mediterránea, pueden reducir el riesgo de cáncer de mama. No existe información que apoye la terapia de reducción del riesgo con mastectomía en hombres.^{14,20,33-43}

CONCLUSIONES

En el caso comunicado se trató de una neoplasia unilateral, localizada, no metastásica; el paciente no tenía antecedentes familiares

relacionados con esta neoplasia ni factores de riesgo asociados con esta enfermedad, por lo que consideramos que este trabajo cuenta con material relevante para su publicación, al tratarse de un reto diagnóstico dentro de la labor clínica hoy en día. Se hace un enfoque especial en la pesquisa de esta enfermedad aspirando a realizar la detección oportuna y proporcionar el tratamiento adecuado para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Este artículo notifica un nuevo caso y aumenta la información disponible para el tratamiento de pacientes masculinos con cáncer de mama.^{28,44}

REFERENCIAS

1. Abdelwahab-Yousef A. Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol* 2017; 44 (4): 267-272. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
2. Korde L, Zujewski J, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson W, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28 (12): 2114-2122. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729.
3. Martínez-Thlauer J, Arce C, Lara F. 2020. Cáncer de mama en el hombre. [online] Incan-mexico.org. Available at: <<http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172289546.pdf>> [Accessed 10 August 2020].
4. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, et al. Breast carcinoma in men; A population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51-57. doi: 10.1002/cncr.20312
5. A-Moy L, Heller S, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio R, Green E, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol* 2017; 14 (5): S203-S224. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.033>.
6. B-Zehr KR. Diagnosis and treatment of breast cancer in men. *Radiologic Technology* 2019; 91 (1): 51M-61M.
7. C-Massarweh S, Choi G. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men. *Current Problems Cancer* 2016; 40 (2-4): 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2016.09.003>.
8. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2005; 14 (1): 20-26.
9. Davies A, Masson J, McIlwraith M, Stasiak A, Stasiak A, Venkitaraman A, West S. Role of BRCA2 in control of the RAD51 recombination and DNA repair protein. *Molecular Cell* 2001; 7 (2): 273-282. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00175-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00175-7).
10. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996; 5: 141-6. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(96\)90058-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(96)90058-2).
11. Healthpolicypartnership.com. 2016. Cáncer de Mama Metastásico en México: Un Llamado a la Acción. [online] Available at: <http://www.healthpolicypartnership.com/wp-content/uploads/metastatic_breast_cancer/Mexico_Storyboard_on_MBC_Mexico_Spanish_260216.pdf> [Accessed 3 September 2020].
12. Sandler B, Carman C, Perry RR. Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994; 60: 816-9.
13. Incan-mexico.org. 2020. Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico Y Tratamiento Del Cáncer Mamario. [online] Available at: <<http://incan-mexico.org/incan/docs/docencia/cmama.pdf>> [Accessed 1 September 2020].
14. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2.2002. Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. 17 Septiembre 2003. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011 [Consultado el 31 de agosto, 2020].
15. Di Benedetto G, Pierangeli M, Bertani A. Carcinoma of the male breast: An underestimated killer. *Plastic Reconstr Surg* 1998; 102 (3): 696-700. <https://doi.org/10.1097/00006534-199809030-00012>.
16. Anon (2019). [online] Available at: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000100018 [Accessed 21 Jul. 2019].
17. García A, García A, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer* 1986; 57: 1181-3.
18. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, Castañeda-Soto N, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Rev Invest Clin*. 2012;64(1):9-16.
19. Sanchez JC, et al. Coordinadores. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Sexta revisión. 2015. <http://consensocancermamario.com/> (Consultado el 3 de septiembre del 2020).
20. Secretaría de la Salud, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. 2013. http://www.consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_5aRev2013.PDF (Consultado el 3 de septiembre del 2020).
21. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
22. Tratamiento del cancer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. 16/03/2017. Disponible en: <http://imss.salud.gob.mx/profesionales-salud/gpc> <http://www.cenotec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.



23. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 2007; 12 (5): 512-515. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-512>.
24. Cárdenas-Sánchez J, Bargallo-Rocha E, et al. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, Colima 2013 (online) Incan- mexico.org Available at: <http://incan-mexico.org/incan/docs/docencia/cmama.pdf>.
25. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1995; 41 (3): 136-145.
26. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 01 de septiembre de 2020]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
27. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer Nivel de Atención, México; Secretaría de Salud, 2009.
28. Knaul FM. Cáncer de mama: una prioridad apremiante. 24-6-2014. Foro Taller Cerrando la Brecha del Cáncer. Instituto Mexicano del Seguro Social. <http://www.scribd.com/doc/231461443/Cancer-de-mama-prioridad-apremiante-para-la-salud-de-Mexico#scribd> (Consultado el 3 de septiembre del 2020).
29. Delgado B, Palacios L, Petit H, Barrios G, Tejada A, Pacheco C. Carcinoma de mama en el hombre: A propósito de un caso. *Revista Venezolana de Oncología* 2009; 21 (3): 165-168.
30. Knaul FM, López-Carillo L, et al., México Reporte Rosa 2009-2010: Cáncer de mama a conciencia. Informe final. México, DF: Fundación Mexicana para la Salud, 2009.
31. Arce C, Bargallo E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Perez-Sanchez V, 2020. Cáncer de Mama. [online] Incan-mexico.org. Available at: <http://incan-mexico.org/revistainvestigacion/documentos/Portada/1327324685.pdf> [Accessed 10 August 2020].
32. Binda M, Ordoñez D, Bozo C, Vidal R, Alfonsín L. Cáncer de mama masculino: Un diagnóstico a considerar. 2007. [online] *Pesquisa.bvsalud.org*. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-541419> [Accessed 2 September 2020].
33. McDonald SH, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 345-361. doi: 10.3322/canjclin.54.6.345.
34. Liede A, Steven A, Narod. Hereditary and ovarian cancer in Asia: Genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Human Mutation* 2002; 20: 413-24. doi: 10.1002/humu.10154.
35. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 577-86. doi: 10.1007/s10549-008-0194-z.
36. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 13(5):309-14, 2013. doi 10.1016/j.clbc.2013.04.003.
37. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2019. NCCN website. Published December 11, 2018. Accessed March 6, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
38. Toledo E, Salas-Salvador J, Donat-Vargas C, Bull-Cosiales P, et al: Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (11): 1-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.
39. Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Públ Méx* 2011; 53 (5): 385-393.
40. Lozano R, Knaul FM, Gómez-Dantés H, Arreola-Ornelas H, Méndez O. Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006. Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud, 2008.
41. Caire-Juvera G, Saucedo-Tamayo S, Esparza-Romero J. Mortalidad por cáncer mamario como etapa inicial para el estudio de factores de riesgo nutricios en mujeres de Sonora. [Consultado 2020 agosto]. Disponible en: http://www.ciad.mx/boletin/mayjun05/Cancer_Mamario.pdf.
42. García-López J E, Gloria-Hernández LE. Mortalidad por causas y ganancias de vida en los últimos veinticinco años. En: *La situación demográfica de México*, México, 2006:27. [Consultado 2020 agosto]. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/sdm2006/sdm06_03.pdf.
43. Franco-Marina, F., Lazcano-Ponce, E., & López-Carrillo, L. (2009). Breast cancer mortality in Mexico. An age-period-cohort analysis [Mortalidad por cáncer de mama en México. Un análisis de edad-periodo-cohorte.]. *Salud Pública De México*, 51. Recuperado a partir de <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4883>.
44. González-Robledo LM, González-Robledo MC, Nigenda G, López-Carrillo L. Acciones gubernamentales para la detección temprana del cáncer de mama en América Latina. Retos a futuro. *Salud Pública Méx* 2010; 52: 533-543.



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4511>

Lupus eritematoso sistémico y su asociación con el síndrome hemofagocítico como manifestación inicial

Systemic lupus erythematosus and its association with hemophagocytic syndrome as an initial manifestation.

Jorge Medina-Castillo,¹ Ariana Maia Becerra-Márquez,² Isabel Anahí Borjon-Cabada³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome hemofagocítico es un estado hiperinflamatorio, potencialmente mortal, caracterizado por activación excesiva de macrófagos y células T. El lupus eritematoso sistémico es una afección autoinmunitaria que predispone al síndrome hemofagocítico. La aparición de lupus eritematoso sistémico y de síndrome hemofagocítico es poco frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 16 años quien manifestó fiebre y adenopatías previo a su ingreso. Durante su evaluación cumplió con 10 puntos por EULAR/ACR 2019, clasificando como lupus eritematoso sistémico. En el aspirado de médula ósea se observó hemofagocitosis. Se concluyó el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a lupus eritematoso sistémico. Se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa y ácido micofenólico con lo que mostró mejoría, por lo que posteriormente fue egresado.

CONCLUSIONES: El síndrome hemofagocítico no es de las manifestaciones frecuentes de lupus eritematoso sistémico, debemos mantener una alta sospecha de su asociación para proporcionar el tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; síndrome hemofagocítico; linfocitosis hemofagocítica.

Abstract

BACKGROUND: Hemophagocytic syndrome is a hyperinflammatory state, potentially fatal, characterized by excessive activation of macrophages and T cells. Systemic lupus erythematosus is an autoimmune condition that predisposes to hemophagocytic syndrome. The appearance of systemic lupus erythematosus and hemophagocytic syndrome is rare.

CLINICAL CASE: A 16-year-old male patient who presented fever for one month and lymphadenopathy prior to admission. During his evaluation he fulfilled 10 points for EULAR/ACR 2019, classifying as systemic lupus erythematosus. Hemophagocytosis was observed in the bone marrow aspirate. The diagnosis of hemophagocytic syndrome secondary to systemic lupus erythematosus was concluded. Treatment was started with intravenous methylprednisolone and mycophenolic acid, showing improvement, so he was subsequently discharged.

CONCLUSIONS: Hemophagocytic syndrome is not one of the frequent manifestations of systemic lupus erythematosus, so, we must maintain a high suspicion of its association for timely treatment.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Hemophagocytic syndrome; Hemophagocytic lymphohistiocytosis.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Reumatología.

³ Departamento de Hematología. Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 11 de julio 2020

Aceptado: 22 de noviembre 2020

Correspondencia

Jorge Medina Castillo
jorsh_medina@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Medina-Castillo J, Becerra-Márquez AM, Borjon-Cabada IA. Lupus eritematoso sistémico y su asociación con el síndrome hemofagocítico como manifestación inicial. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1090-1095.



ANTECEDENTES

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que amenaza la vida, mediada por el sistema inmunitario, fue descrito por primera vez en 1939 por los pediatras Scott y Robb Smith, es causado por alteración en la función de las células *natural killer* y la célula T citotóxica.¹

El síndrome se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, así como el hallazgo de macrófagos activados en órganos hematopoyéticos. Se le han dado nombres diferentes, incluido el síndrome de activación de macrófagos, que se utilizó para pacientes con enfermedades reumatológicas, como la artritis juvenil. En 1992 la Sociedad de Histiocitos propuso el nombre de linfohistiocitosis hemofagocítica.¹

La linfohistiocitosis hemofagocítica se divide en primaria y secundaria, esta última se subclasifica como relacionada con virus, autoinmunidad o neoplasia.¹ **Cuadro 1**

La infección viral es el desencadenante más común en la linfohistiocitosis secundaria. La prevalencia de linfohistiocitosis hemofagocítica es mayor en la enfermedad de Still comparada con lupus eritematoso sistémico.^{1,2}

La patogénesis de la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria no se conoce bien. La degranulación de los linfocitos citotóxicos y la toxicidad no se ven afectados en la mayoría de

los casos. Sin embargo, el equilibrio entre la activación de la célula presentadora de antígeno y el control mediado por el linfocito T citotóxico puede verse interrumpido por una mayor activación de la célula presentadora de antígeno. Los patógenos intracelulares pueden activar la célula presentadora de antígeno directamente, por ejemplo, a través de la activación del receptor tipo toll, estos receptores también podrían ser estimulados por anticuerpos anti-ADN en el lupus eritematoso sistémico.^{1,2}

Los hallazgos más típicos son fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias. Otros hallazgos incluyen hipertrigliceridemia, hipofibrinogemia, disfunción hepática, concentraciones elevadas de ferritina, linfadenopatía, edema y exantema cutáneo. Los hallazgos histopatológicos incluyen hemofagocitosis, que afecta especialmente el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea.³

A continuación comunicamos el caso de un paciente con síndrome hemofagocítico asociado con las manifestaciones iniciales de lupus eritematoso sistémico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años de edad que comenzó un mes previo a su ingreso con fatiga generalizada, fiebre cuantificada en 39.5°, mialgias de predominio en las extremidades inferiores, pérdida de peso de aproximadamente 5 kg, así como adenopatías axilares y cervicales,

Cuadro 1. Lista de enfermedades y procesos asociados con linfohistiocitosis hemofagocítica

Infección viral	Neoplasias	Enfermedades autoinmunitarias
Epstein-Barr	Linfoma de células B	Lupus eritematoso sistémico
VIH	Linfoma de Hodgkin	Artritis reumatoide
Herpes virus	Linfoma de células T	Vasculitis
Hepatitis viral	Leucemia	Enfermedad de Still

por los que acudió con un médico particular quien inició tratamiento a base de doxiciclina por un periodo de siete días sin mostrar mejoría, persistiendo los episodios de fiebre, motivo por el cual decidió consultar con un facultativo diferente, previo a ello se realizó un examen general de orina que reportó *E. coli* con 400,000 unidades formadoras de colonias sin contar con antibiograma, por lo que se trató con un esquema de aminoglucósido y cefalosporina de tercera generación sin alivio de los episodios febriles y con persistencia de las adenopatías, por lo que decidió acudir al servicio de urgencias de nuestro hospital en donde se decidió su ingreso para el abordaje de lo que en ese momento se trataba de un síndrome febril persistente.

Al ingreso a la unidad se encontró febril con adenopatías cervicales, axilares e inguinales y hepatoesplenomegalia; se reportaron los siguientes resultados de los estudios de laboratorio de ingreso: hemoglobina 7.8 g/dL, hematócrito 26%, leucocitos 5900 K/ μ L, neutrófilos 3650 K/ μ L, linfocitos 1500 K/ μ L, plaquetas 411,000 K/ μ L, creatinina 0.9 mg/dL, DHL 155 U/L. La tomografía de cuello, tórax y abdomen reportó adenopatías en ambas regiones axilares e inguinales con un tamaño de hasta 4 cm, se reportó un bazo de 12.1 x 5.3 cm. Se sospechó un proceso linfoproliferativo, por lo que se decidió hacer biopsia de ganglio que reportó proliferación linfoide atípica; se refirió al servicio de Hematología donde se realizó aspirado de médula ósea que se reportó normocelular para la edad con 1-2 megacariocitos por campo en el conteo celular, mostró 37% de precursores eritroides, 44% serie mieloide, 6% promielocitos, 11% bandas, 18% neutrófilos, 8% eosinófilos, 1% células plasmáticas, 4% monocitos y 9% histiocitos fagocitando en su predominio serie eritroide. **Figura 1**

Por lo anterior el paciente ingresó al servicio de Hematología con diagnóstico de síndrome hemofagocítico probablemente asociado con un

proceso linfoproliferativo; sin embargo, durante su abordaje el reporte de inmunohistoquímica de la biopsia de ganglio arrojó BCL negativo, CD20 positivo, CD5 positivo, CD3 negativo, con un reporte final de hiperplasia sinusoidal y folicular, que descartó la asociación con un proceso linfoproliferativo.

El resto de la batería de estudios de laboratorio reportó: ferritina 575.69 ng/mL, Coombs directo +++, fibrinógeno 750.19 mg/dL, anticuerpos antinucleares por quimioluminiscencia con valor de 12.0 (referencia, negativo < 1.5 index, positivo > 1.5 index), así como hipocomplementemia C3 41 mg/dL, C4 7.2 mg/DL, factor reumatoide < 15 UI/mL, anticuerpo antipéptido citrulinado 1.9 U/mL, ANCA c 10.6 UR/mL, ANCA p 3.16 UR/mL, anticardiolipina IgG 2 GPLU/mL, IgM 2 MPLU/mL, anticuerpo anti-ADN doble cadena 44.5 UI/mL (positivo débil 35-99 UI/mL), anticuerpo anti-Smith 60.68 RU/mL (positivo > 5.0 RU/mL), beta II glucoproteína IgG 3.22 UR/mL, IgM 3.96 UR/mL, examen general de orina con densidad 101.00, pH 5, proteínas 30 mg, sedimento con leucocitos 10 por campo, eritrocitos abundantes y abundantes cilindros granulados, así como recolección de proteínas en orina de 24 horas que reportó proteinuria de 1.7 gramos en 24 horas.

Con base en los resultados de laboratorio descritos se realizó interconsulta con Reumatología.

Se estableció el diagnóstico de síndrome hemofagocítico por los hallazgos en el aspirado de médula ósea secundario a lupus eritematoso sistémico, que, además, mostraba actividad renal, por lo que se iniciaron pulsos de metilprednisolona durante tres días, acompañados de ácido micofenólico con mejoría clínica y remisión de la fiebre; se decidió su egreso a domicilio con tratamiento con 50 mg de azatioprina cada 24 horas y 1 g de ácido micofenólico cada 8 horas.

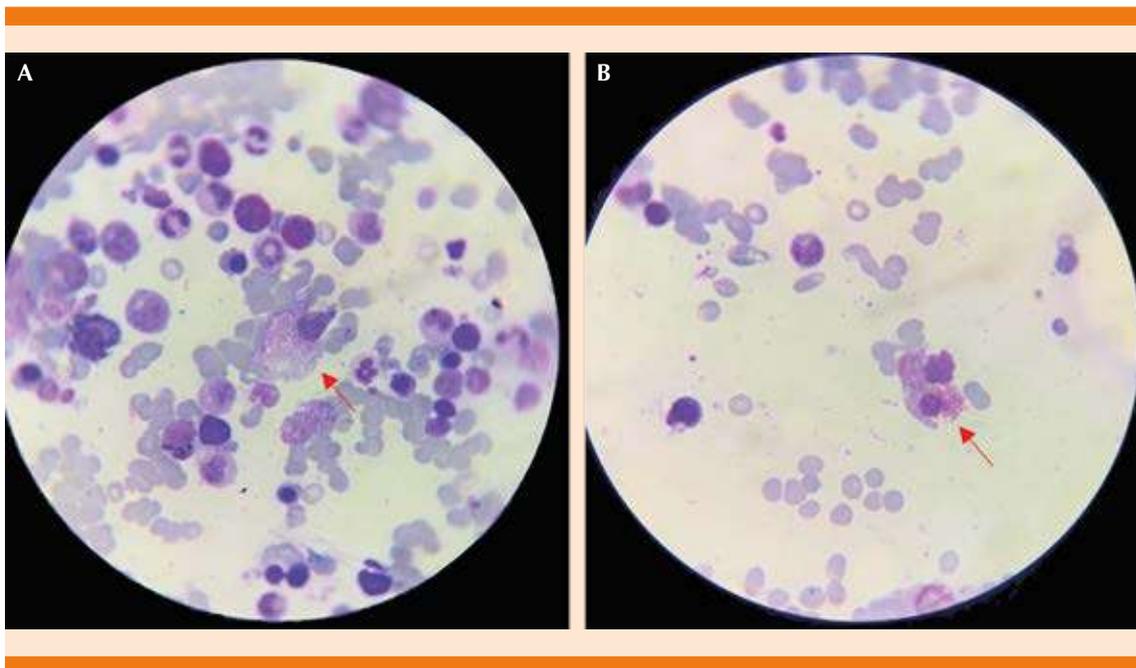


Figura 1. A. Médula ósea hipercelular, la flecha indica un histiocito fagocitando precusores mieloides y eritoides, no existen alteraciones en serie roja y mieloide. **B.** La flecha indica hemofagocitosis de serie mieloides.

Durante su ingreso únicamente cumplía cuatro de los cinco criterios para síndrome hemofagocítico de la HLH 2004 (Criterios diagnósticos de los protocolos *Hemophagocytic lymphohistiocytosis 2004*); sin embargo, cumplía con 10 puntos de riesgo de síndrome hemofagocítico con base en el *Bone marrow score*, por lo que previamente se descartaron procesos infecciosos asociados, quedando como causa secundaria del síndrome hemofagocítico el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

DISCUSIÓN

Comunicamos el caso de un varón joven cuyo lupus eritematoso sistémico se manifestó como síndrome hemofagocítico, sus estudios de laboratorio indicaban anticuerpos antinucleares positivos, cumpliendo con los 10 puntos requeridos por EULAR/ACR 2019 para clasificar como lupus eritematoso sistémico (fiebre: 2 puntos,

proteinuria > 0.5 g/24 horas: 4 puntos y C3 con C4 bajo: 4 puntos). La fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis e hiperferritinemia; cumplía cuatro de los cinco criterios necesarios por HLH 2004 para diagnosticar síndrome hemofagocítico; sin embargo, utilizando el *Bone marrow score*, que tiene sensibilidad y especificidad del 95 y 75%, respectivamente, cumplía con los 10 puntos necesarios para catalogar como paciente en riesgo de síndrome hemofagocítico. Por tanto, se diagnóstico lupus eritematoso sistémico que se manifestó de forma inicial con síndrome hemofagocítico.^{3,4}

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico de activación desreguladora del sistema inmunitario y a menudo conduce a insuficiencia progresiva de múltiples órganos. La principal barrera para iniciar el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica es el diagnóstico erróneo o tardío, que se atribuye a la rareza

de esta enfermedad, su manifestación variable y el tiempo requerido para realizar pruebas de diagnóstico.⁴

Debido a que casi el 96% de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica manifiestan fiebre, el diagnóstico temprano generalmente se basa en la sospecha del médico, desafortunadamente las anomalías clínicas y de laboratorio podrían no aparecer en la manifestación inicial. Se desarrolló el Score BM para el reconocimiento de pacientes con fiebre, quienes están en riesgo de linfocitosis hemofagocítica. La puntuación del *Bone marrow score* no pretende reemplazar los criterios de diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, sino más bien actuar como un sistema de advertencia clínica del riesgo de linfocitosis hemofagocítica.⁴

La prevalencia de linfocitosis hemofagocítica en lupus eritematoso sistémico se ha reportado en un 0.9-2.4%. Existen pocos informes de casos en los que el lupus eritematoso sistémico se haya manifestado como linfocitosis hemofagocítica.^{5,6}

El **Cuadro 2** describe algunos casos en los que el síndrome hemofagocítico ha sido la manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico.^{7,8}

Las características de síndrome hemofagocítico asociado con lupus eritematoso sistémico y lupus eritematoso sistémico activo son bastante similares, por lo que es difícil diferenciar entre estas dos afecciones; sin embargo, el indicador más fuerte para separar el síndrome hemofagocítico del lupus eritematoso sistémico activo es la hiperferritinemia, otras manifestaciones comunes son hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, pancitopenia, manifestaciones cutáneas, coagulopatía; la existencia de trombocitopenia se considera un mejor indicador de síndrome hemofagocítico a diferencia de la leucopenia y anemia; sin embargo, los síntomas, signos y todos los parámetros de laboratorio en conjunto deben usarse para analizar el caso en lugar de depender de un solo parámetro para establecer el diagnóstico.⁹

El síndrome hemofagocítico en el lupus eritematoso sistémico generalmente se manifiesta en las primeras etapas de la enfermedad o con el inicio de la enfermedad.¹⁰ El tratamiento del síndrome hemofagocítico secundario tiene como objetivo tratar la afección subyacente. En síndrome hemofagocítico debido a lupus eritematoso sistémico, son eficaces los esteroides en dosis altas y los agentes inmunosupresores que incluyen ciclosporina, ciclofosfamida e inmunoglobulina

Cuadro 2. Comparación de parámetros diagnósticos clínicos y de laboratorio^{9,10}

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	10 años	15 años	16 años	57 años
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí
Hepatoesplenomegalia	Sí	Sí	Sí	Sí
Hipertrigliceridemia (mg/dL)	350	418	417	412
Hiperferritinemia (ng/mL)	45,395	8440	15,300	15,359
Hemofagocitosis en médula ósea	Presente	Ausente	Presente	Presente
Anticuerpos antinucleares	1:320	1:160	1:640	1:1280
Daño orgánico del lupus eritematoso sistémico	Cutáneo, hematológico	Cutáneo, hematológico	Hematológico, renal	Renal, cutáneo



intravenosa.⁷ Nuestro paciente fue tratado con esteroides a dosis altas y ácido micofenólico con lo que tuvo notable mejoría.

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico es sumamente raro; sin embargo, debe mantenerse la sospecha de esta enfermedad debido a su semejanza con el lupus eritematoso sistémico activo. Si no se cuenta con todos los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico debemos clasificar el riesgo que tienen los pacientes de este síndrome, por lo que podrían apoyarse en el *BM score*. El tratamiento del síndrome hemofagocítico secundario está dirigido a tratar la causa subyacente, en nuestro caso los esteroides a dosis alta y agentes inmunosupresores fueron efectivos en el síndrome hemofagocítico secundario a lupus eritematoso sistémico.

REFERENCIAS

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X).
- Bode S, Lehberg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt U, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthr Res Ther* 2012; 14 (3): 213. <https://doi.org/10.1186/ar3843>.
- Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (5): 1018-25. <https://doi.org/10.1002/pbc.21335>.
- Wang HY, Yang CF, Chiou TJ, Yang SH, Gau JP, Yu Y Bin, et al. Risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults with fevers of unknown origin: the clinical utility of a new scoring system on early detection. *Hematol Oncol* 2017; 35 (4): 835-44. <https://doi.org/10.1002/hon.2333>.
- Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: Analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2008; 47 (11): 1686-91. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken342>.
- Kalra S, Aggarwal A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as presenting feature of lupus. *Indian Pediatr* 2012; 49 (12): 993. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0227-x>.
- Gupta D, Mohanty S, Thakral D, Bagga A, Wig N, Mitra DK. Unusual association of hemophagocytic lymphohistiocytosis in systemic lupus erythematosus: Cases reported at tertiary care center. *Am J Case Rep* 2016; 17: 739-44. <https://doi.org/10.12659/ajcr.899433>.
- Dubuc CAE, Ecenarro MU, Villalba CM, Cáceres VA, Rubio IH, Otano JB. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatología Clínica* 2014; 10 (5): 321-324. DOI: 10.1016/j.reumae.2013.09.004.
- Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: A case-based review. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (6): 899-904. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2227-1>.
- Thomas M, Robert A, Kuruvilla N, C U. An unusual presentation of systemic lupus erythematosus as hemophagocytic lymphohistiocytosis in a male. *Cureus* 2019; 11 (8). <https://doi.org/10.7759/cureus.5427>.

Neurotoxicidad por metronidazol

Neurotoxicity due to metronidazole.

Gema María García-García,¹ María Josefa Pascual-Pérez,¹ Inmaculada Cimadevilla-Fernández,¹ Ana María López-Moreno,² Carlos Antonio Aranda-López³

Resumen

ANTECEDENTES: El metronidazol es un antibiótico activo frente a gérmenes anaerobios y protozoos. Se ha asociado con efectos adversos gastrointestinales o genitourinarios, aunque también se han descrito en el sistema nervioso, los cuales son infrecuentes y generalmente reversibles tras la suspensión del fármaco.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 70 años con datos clínicos compatibles con afectación cerebelosa tras la administración de metronidazol durante un mes, con desaparición de los síntomas y los hallazgos en la neuroimagen después de la interrupción del fármaco. Asimismo, se le diagnosticó discinesia apical transitoria con base en las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas desencadenadas por el estrés agudo que ocasionó la afectación neurológica.

CONCLUSIONES: La neurotoxicidad por metronidazol es un raro efecto adverso que puede producir este antibiótico, es característico el alivio clínico y radiológico al interrumpirlo. Nuestro caso se asoció con la miocardiopatía de takotsubo por el estrés provocado por la afectación neurológica.

PALABRAS CLAVE: Metronidazol; ataxia; miocardiopatía.

Abstract

BACKGROUND: Metronidazole is an active antibiotic against anaerobic and protozoal germs. It has been associated with gastrointestinal or genitourinary adverse effects, although they have also been described in nervous system, which are infrequent and generally reversible after discontinuation of the drug.

CLINICAL CASE: A 70-year-old male patient who presented symptoms compatible with cerebellar involvement after metronidazole administration for one month, with disappearance of symptoms and neuroimaging findings after discontinuation of the drug. On the other hand, transient apical dyskinesia was diagnosed based on the electrocardiographic and echocardiographic abnormalities triggered by the acute stress caused by the neurological involvement.

CONCLUSIONS: Neurotoxicity due to metronidazole is a rare adverse effect that may produce this antibiotic; clinical and radiological relieve when the drug is suspended is characteristic. Our case was associated to takotsubo myocardiopathy due to the stress provoked by the neurological disease.

KEYWORDS: Metronidazole; Ataxia; Myocardiopathy.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Radiología.

³ Servicio de Cardiología.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España.

Recibido: 20 de julio 2020

Aceptado: 16 de mayo 2021

Correspondencia

Gema María García García
geminway21@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: García-García GM, Pascual-Pérez MJ, Cimadevilla-Fernández I, López-Moreno AM, Aranda-López CA. Neurotoxicidad por metronidazol. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1096-1099.

ANTECEDENTES

La neurotoxicidad por metronidazol es un raro efecto adverso que puede producir este antibiótico, es característico el alivio clínico y radiológico al interrumpirlo. Nuestro caso se asoció con la miocardiopatía de takotsubo por el estrés provocado por la afectación neurológica.

El metronidazol es un antibiótico activo frente a gérmenes anaerobios y protozoos. Se ha asociado con efectos adversos gastrointestinales o genitourinarios, aunque también se han descrito en el sistema nervioso, los cuales son infrecuentes y generalmente reversibles tras la suspensión del fármaco.¹ El objetivo del artículo es describir el caso de un paciente con clínica y hallazgo en la resonancia magnética poco frecuentes debidos a metronidazol. Asimismo, se añadió la afectación cardiaca propiciada por el estrés agudo que conlleva la afectación neurológica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, poliomielitis y desde hacía un mes estaba en tratamiento con 500 mg de ciprofloxacino cada 12 horas y 500 mg de metronidazol cada 8 horas por osteomielitis por contigüidad de absceso perianal secundario a un brote de Crohn. Ingresó por disartria, ataxia de la marcha y disfagia de cuatro días de evolución. A la exploración destacaba ataxia, disartria y disimetría del miembro superior izquierdo, sin otra focalidad neurológica. Los parámetros analíticos fueron normales incluyendo metabolismo del hierro, concentraciones de vitamina B₁₂ y serologías para sífilis, *Borrelia* y *Brucella*. La tomografía axial computada craneal evidenció lesiones isquémicas crónicas y la resonancia magnética cerebral objetivó aumento difuso de señal en secuencia T2 y FLAIR de ambos núcleos dentados del cerebelo, simétrico, sin efecto masa, muy sugerente de edema transitorio

secundario al tratamiento con metronidazol (**Figura 1**). Se suspendió el fármaco con mejoría clínica y alivio completo de las lesiones en la resonancia magnética cerebral a los 7 días. Asimismo, se realizó un electrocardiograma como estudio inicial de un probable evento isquémico de la fosa posterior y se evidenció taquicardia sinusal a 120 lpm y T negativas simétricas generalizadas de predominio en las derivaciones precordiales de V2 a V6 (**Figura 2**). El ecocardiograma transtorácico (ETT) puso de manifiesto una acinesia de segmentos distales de todas las caras y ápex con resto hiperdinámico y con función sistólica global conservada con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 57%. Tras estos hallazgos fue valorado por el Servicio de Cardiología donde se sugirió el diagnóstico de discinesia apical transitoria (miocardiopatía de takotsubo),

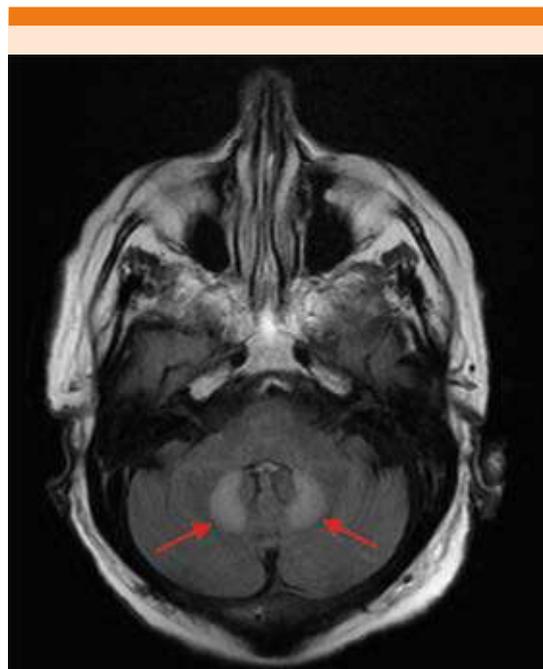


Figura 1. Resonancia magnética cerebral: edema transitorio sin efecto masa en ambos núcleos dentados cerebelosos.

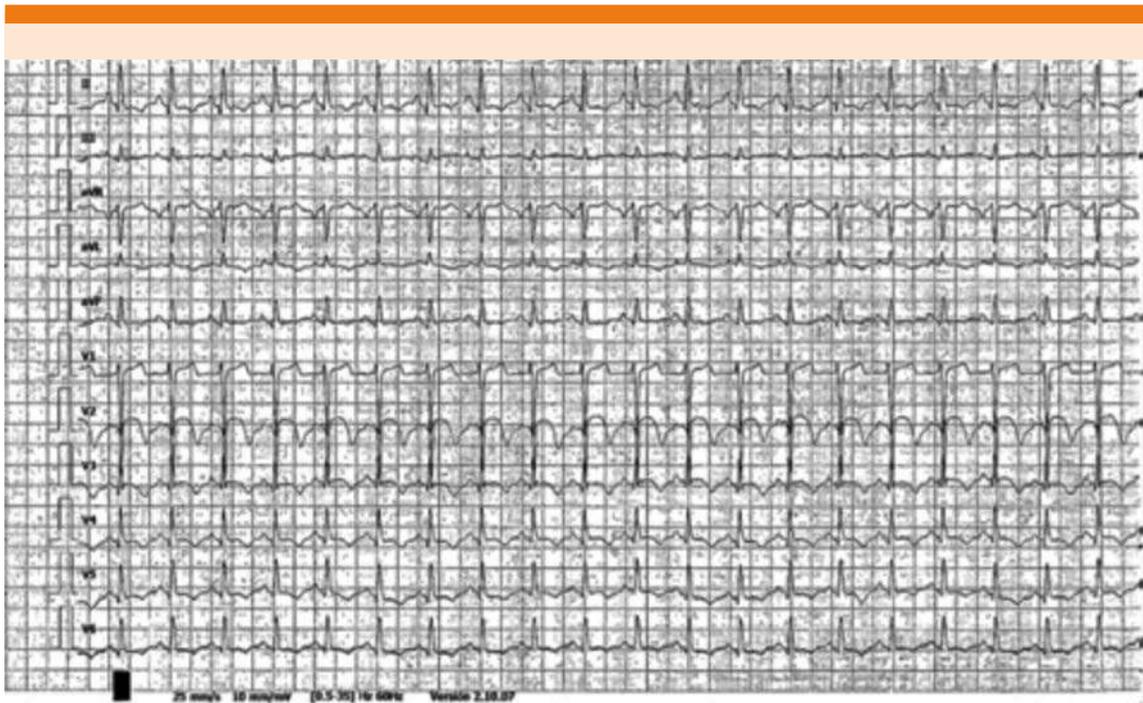


Figura 2. Electrocardiograma que muestra T negativas en precordiales.

se inició tratamiento con beta bloqueadores y se repitió el ecocardiograma transtorácico a los 5 días con clara disminución de las alteraciones de la contractilidad segmentaria, persistiendo leve discinesia muy localizada a nivel apical y manteniendo una FEVI conservada.

DISCUSIÓN

La neurotoxicidad por metronidazol puede causar manifestaciones del sistema nervioso central, como crisis epilépticas o síndrome cerebeloso, o del sistema nervioso periférico, como la neuropatía sensitiva o autonómica.¹⁻⁶ Suele afectar a pacientes en la sexta y séptima décadas de la vida. La dosis requerida para provocar esta toxicidad se desconoce, aunque son posibles factores de riesgo la duración del tratamiento, la dosis total acumulada y la coexistencia de disfunción hepática.^{1,2,7,8} La patogénesis de la

neurotoxicidad por metronidazol no se conoce con exactitud, aunque se cree que el edema vasogénico es el causante de las lesiones cerebelosas. El estudio con resonancia magnética cerebral es decisivo para el diagnóstico, ya que generalmente muestra lesiones hiperintensas sin efecto masa, simétricas y bilaterales en T2 localizadas en los núcleos dentados cerebelosos, el mesencéfalo, la protuberancia dorsal y en el cuerpo calloso.^{2,8} El estudio de los síntomas neuropáticos debe complementarse con la realización de un electroneurograma. Es característico el alivio de los síntomas y la reversibilidad de las lesiones en la resonancia magnética tras la interrupción del fármaco.^{9,10} Sin embargo, no siempre coincide la mejoría clínica con la radiológica, pudiendo persistir la neuropatía durante semanas.^{1,2} Incluso, se han descrito pacientes con un desenlace fatal en los que se especula que influyó la demora en suspender el metroni-



dazol a pesar de haber comenzado los síntomas neurológicos.² Hay casos publicados en los que coinciden en el tiempo de los síntomas del sistema nervioso central y periférico, apareciendo inicialmente el síndrome cerebeloso con ataxia y disartria seguidos de la neuropatía periférica, que puede persistir durante semanas tras el rápido alivio de la clínica del sistema nervioso central al suspender el fármaco.¹

Por otra parte, la miocardiopatía por estrés, también denominada takotsubo o corazón roto, es un síndrome de aturdimiento miocárdico, precipitado por situaciones de estrés agudo asociado con liberación suprafisiológica de catecolaminas y la hiperactividad del sistema nervioso simpático.¹¹ Puede conllevar disfunción ventricular izquierda severa, característicamente reversible y de muy buen pronóstico. Los pacientes comúnmente tienen dolor torácico y elevación del ST en el ECG, pero la arteriografía coronaria no demuestra lesiones significativas.¹² Afecta con mayor frecuencia a mujeres posmenopáusicas y es raro en varones, a diferencia de nuestro caso.¹¹ Los factores precipitantes de esta miocardiopatía son el estrés emocional agudo, el ejercicio intenso, cirugía y enfermedades médicas, como neumonía, hipoglucemia o trastornos neurológicos que incluyen hemorragia subaracnoidea, ictus o epilepsia.¹² En nuestro paciente la afectación cardíaca estuvo precipitada por la afectación neurológica sin alteración de las enzimas de daño miocárdico ni síntomas que sugirieran enfermedad cardíaca. No hay acuerdo respecto al tratamiento farmacológico, aunque los betabloqueadores son los más prescritos. El alivio de la discinesia ocurre en la mayoría de los pacientes en un mes aproximadamente, por lo que el pronóstico es favorable.¹¹

CONCLUSIONES

La neurotoxicidad por metronidazol es un raro efecto adverso que puede producir este

antibiótico, es característico el alivio clínico y radiológico al interrumpirlo. Nuestro caso se asocia con la miocardiopatía de takotsubo por el estrés provocado por la afectación neurológica.

REFERENCIAS

1. Retamal-Riquelme E, Soto-San Martín H, Vallejos-Castro J, Galdames-Poblete D. Reversible neurotoxicity secondary to metronidazole. Report of one case. *Rev Med Chile* 2014; 142: 386-390.
2. Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Finley-Caulfield A. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care* 2015; 22 (3): 429-36. doi: 10.1007/s12028-014-0102-9.
3. Ueno T, Ito M, Arai A, Suzuki C, Tomiyama M. Convulsive seizures caused by metronidazole-induced encephalopathy. *Postgrad Med J* 2019; 95 (1122): 217. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136353.
4. Cheema MA, Salman F, Ullah W, Zain MA. Garbled speech: a rare presentation of metronidazole-induced neurotoxicity. *BMJ Case Rep* 2019; 12 (3): e227804. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227804>.
5. Agah E, Habibi A, Naderi H, Tafakhori A. Metronidazole-induced neurotoxicity presenting with sudden bilateral hearing loss, encephalopathy, and cerebellar dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (2): 249-250. doi: 10.1007/s00228-016-2147-5.
6. Vivas LLY, Gold WL, Mandell DM, Wu PE. An 82-year-old man with ataxia and dysarthria. *CMAJ* 2016; 188 (17-18): 1251-1254. doi: 10.1503/cmaj.150573.
7. Ricci L, Motolese F, Tombini M, Lanzone J, Rea R, Di Matteo F, et al. Metronidazole encephalopathy EEG: A case report with systematic review of the literature. *Brain Sci* 2020; 10 (4): 227. doi: 10.3390/brainsci10040227.
8. Sevy A, Moyse E, Million M, Battaglia F. Central and peripheral neurotoxicity of metronidazole after treatment for brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 2491-2492. doi: 10.1007/s00701-011-1102-6.
9. AlDhaleei W, AlMarzooqi A, Gaber N. Reversible metronidazole-induced neurotoxicity after 10 weeks of therapy. *CMAJ* 2018; 190 (32): E961. doi: 10.1136/bcr-2017-223463.
10. Lefkowitz A, Shadowitz S. Reversible cerebellar neurotoxicity induced by metronidazole. *CMAJ* 2018; 190 (32): E961. doi: 10.1503/cmaj.180231.
11. Potu KC, Raizada A, Gedela M, Stys A. Takotsubo cardiomyopathy (broken-heart syndrome): A short review. *SD Med* 2016; 69 (4): 169-71.
12. García E, Restrepo G, Cubides CA, Múnera AG, Aristizábal D. Stress cardiomyopathy (Takotsubo): case presentation and literature review. *Rev Colomb Cardiol* 2006; 13 (1): 31-38.

Fibrosis de médula ósea asociada con adenocarcinoma metastásico de pulmón

Bone marrow fibrosis associated to metastatic pulmonary adenocarcinoma.

Carlos Cruz-Castillo,¹ Hiralda Beatriz Sánchez-Ambrocio,¹ Ariel Job Díaz-Sánchez,³ Aurea Escobar-España²

Resumen

ANTECEDENTES: La fibrosis de la médula ósea se caracteriza por el aumento de la deposición de fibras de reticulina y, en algunos casos, fibras de colágeno. Hay una serie de trastornos hematológicos y no hematológicos que están asociados con el aumento de la fibrosis de la médula ósea. El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón. La metástasis ósea es una de las complicaciones más comunes entre los supervivientes de cáncer de pulmón. Algunos pacientes con metástasis óseas pueden sufrir fractura patológica, compresión de la médula espinal o hipercalcemia maligna.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 57 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus y tabaquismo, que cursó con cuadro clínico de lumbalgia de cuatro meses de evolución, a su ingreso tenía hipercalcemia, lesión renal aguda, anemia y lesiones osteolíticas. Se realizó abordaje diagnóstico de hipercalcemia de origen neoplásico.

CONCLUSIONES: Se realizó el abordaje de un paciente con alta sospecha de mieloma múltiple, sin poder establecer ese diagnóstico, por lo que se solicitó biopsia de cresta iliaca y estudio tomográfico, que documentaron fibrosis de la médula ósea asociada con adenocarcinoma pulmonar metastásico.

PALABRAS CLAVE: Hipercalcemia; adenocarcinoma; fibrosis de médula ósea.

Abstract

BACKGROUND: Bone marrow fibrosis is characterized by increased deposition of reticulin fibers and, in some cases, collagen fibers. There is a series of hematological and non-hematological disorders that are associated with an increase in bone marrow fibrosis. Non-small cell lung cancer represents 85% of all cases of lung cancer. Bone metastasis is one of the most common complications among lung cancer survivors. Some patients with bone metastases may suffer pathological fracture, compression of the spinal cord or malignant hypercalcemia.

CLINICAL CASE: A 57-year-old male patient with a history of diabetes mellitus and smoking, who presented with a clinical picture of low back pain of 4 months of evolution; at admission he had hypercalcemia, acute kidney injury, anemia and osteolytic lesions. A diagnostic approach of hypercalcemia of neoplastic origin was made.

CONCLUSIONS: The approach of a patient with high suspicion of multiple myeloma was carried out, without being able to establish that diagnosis, for which reason an iliac crest biopsy and tomographic study were requested, documenting bone marrow fibrosis associated with metastatic pulmonary adenocarcinoma.

KEYWORDS: Hypercalcemia; Adenocarcinoma; Bone marrow fibrosis.

¹ Residentes de Medicina Interna.

² Residente de Anatomía Patológica. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

³ Médico pasante de servicio social, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

Recibido: 28 de julio 2020

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia

Carlos Cruz Castillo
solcarnew1218@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Cruz-Castillo C, Sánchez-Ambrocio HB, Díaz-Sánchez AJ, Escobar-España A. Fibrosis de médula ósea asociada con adenocarcinoma metastásico de pulmón. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1100-1106.



ANTECEDENTES

La fibrosis de la médula ósea se caracteriza por el aumento de la deposición de fibras de reticulina y, en algunos casos, fibras de colágeno. El aumento de la tinción de reticulina (fibrosis de reticulina) se asocia con muchas afecciones benignas y malignas, mientras que el aumento de la tinción de tricromo (fibrosis de colágeno) es particularmente prominente en etapas tardías de enfermedades mieloproliferativas graves o después de metástasis tumorales en la médula ósea. La mayor parte de los trastornos con aumento de las fibras estromales de la médula ósea se asocian con anomalías en el número, función o ambos de los megacariocitos y las plaquetas. Las citocinas de los megacariocitos y las plaquetas parecen ser necesarias para que se produzca fibrosis. El factor de crecimiento derivado de plaquetas, un potente estimulador del crecimiento de fibroblastos que se encuentra en los megacariocitos y las plaquetas, fue una de las primeras citocinas propuestas como causa potencial de fibrosis de la médula ósea. También existe contribución del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) en la producción de tejido fibrótico de médula ósea. El TGF- β es una proteína que se activa mediante ambientes ácidos o proteasas, encontrándose en megacariocitos y plaquetas y cuando se activa es un potente estimulador de la síntesis de colágeno de fibroblastos.^{1,2}

La incidencia y mortalidad mundial por cáncer de pulmón fue de 1.6 millones en 2012, lo que la convierte en la principal causa de muerte por cáncer. El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa aproximadamente el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón. Esta enfermedad afecta principalmente a hombres de 55 a 65 años. La supervivencia es baja, con supervivencia general a 5 años del 58, 35, 10 y 2% en las enfermedades en estadios I, II, III y IV, respectivamente. El porcentaje de metástasis ósea en pacientes con cáncer de pulmón es del

20 al 40%. Estos pacientes a menudo tienen una disminución drástica de la calidad de vida debido al dolor y las limitaciones físicas. Algunos pacientes con metástasis óseas pueden sufrir eventos relacionados con el esqueleto, es decir, fractura patológica, compresión de la médula espinal e hipercalcemia maligna.^{3,4,5}

Las células cancerígenas de pulmón invaden el hueso e inducen un ciclo vicioso, expresan integrinas y el receptor de quimiocinas C-X-C tipo 4 (CXCR4) entra en contacto con la matriz ósea, luego las células tumorales producen interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-11, proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y otras moléculas para activar la osteoclastogénesis. Los osteoclastos activados liberan metaloproteinasas de matriz, cathepsina K para degradar la matriz extracelular. La PTHrP puede unirse a las células del revestimiento osteoblástico, liberar el ligando RANK de la citocina osteoclastogénica (RANKL) y disminuir el receptor de señuelo RANKL, la osteoproteína y, por tanto, puede aumentar la actividad osteoclastica.^{5,6,7}

Comunicamos el hallazgo de mielofibrosis asociado con adenocarcinoma pulmonar en un paciente que ingresó por hipercalcemia maligna.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años de edad, desempleado, de la Ciudad de México, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales, sin tamización de complicaciones microvasculares, tabaquismo actualmente suspendido con índice tabáquico de 5.5 cajetillas/año. El paciente había acudido al servicio de urgencias por padecer dolor en la región lumbar derecha de cuatro meses de evolución, tipo opresivo de moderada intensidad, sin predominio de horario, persistente, indicando tratamiento con analgésicos y

egresado a domicilio con leve mejoría. El dolor progresó hasta tener limitación de la deambulación, agregándose astenia, adinamia, pérdida ponderal del 10% y dolor óseo generalizado.

Acudió nuevamente al servicio de urgencias, donde se decidió su hospitalización por persistencia de los síntomas, además de documentar hipercalcemia corregida de 14.49 mg/dL, fósforo 3.7 mg/dL, potasio 4.0 mEq/L, ácido úrico 6.2 mg/dL, creatinina sérica 1.13 mg/dL, hemoglobina 11.80 g/dL, patrón normocítico normocrómico, contando con electrocardiograma sin alteraciones. Durante su estancia hospitalaria, se localizó dolor en la cadera derecha de alta intensidad, se indicó analgesia, el paciente respondió parcialmente a la administración de derivados de opioides, así como manejo con soluciones cristaloides. En términos clínicos, no se encontraron adenomegalias ni visceromegalias, con estertores subcrepitantes en ambas regiones infraescapulares. La serie ósea metastásica evidenció lesiones líticas en el cráneo y en las crestas iliacas, así como patrón retículo nodular en ambos hemitórax. La medición de paratohormona (PTH) fue de 13.2 pg/mL, vitamina D 9.79 ng/mL y electroforesis de proteínas, los cuales no fueron concluyentes para gammapatía monoclonal o hiperparatiroidismo primario. La medición de calcio urinario en 24 horas fue menor a 1000 mg. Además, se encontró antígeno prostático específico de 0.54 ng/mL, beta 2 microglobulina 0.29 mg/L, proteína Bence Jones séricas; cadena lambda de 4.05 g/dL y cadena kappa 5.53 g/dL, deshidrogenosa láctica 1984 U/L, fosfatasa alcalina 688 U/L. Se realizó aspirado de médula ósea en dos ocasiones con muestra inadecuada. En la tomografía de extensión de identificaron hallazgos en relación con actividad tumoral metastásica por múltiples lesiones líticas y otra dominante clival parasagital derecha que se extendía al cóndilo. Se encontraron datos en relación con neoplasia pulmonar asociada con linfangitis

carcinomatosa, con depósitos secundarios en ambos pulmones y mediastinal, asimismo, se evidenciaron lesiones hepáticas (**Figuras 1 y 2**). La biopsia de cresta iliaca derecha (incisional) identificó infiltración por neoplasia de aspecto epitelial, acompañada de reacción desmoplásica. La lesión tenía patrones glandular, micropapilar y difuso. Las células que componían a la lesión eran grandes, con citoplasma amplio, eosinófilo, núcleos pleomórficos, con cromatina grumosa con marginación a la periferia (**Figura 3**). Se identificaron escasos depósitos finos de hemosiderina. La tinción de retículo fue positiva para abundantes fibras de reticulina con abundantes entrecruzamientos (**Figura 4**). Se concluyó el diagnóstico de hemosiderosis grado I y fibrosis de médula ósea grado IV. La inmunohistoquímica reportó napsina positivo débil en células neoplásicas, melan-A negativo, concluyente para adenocarcinoma pulmonar metastásico CK7 positivo y TTF-1 positivo. Se continuó tratamiento con soluciones cristaloides

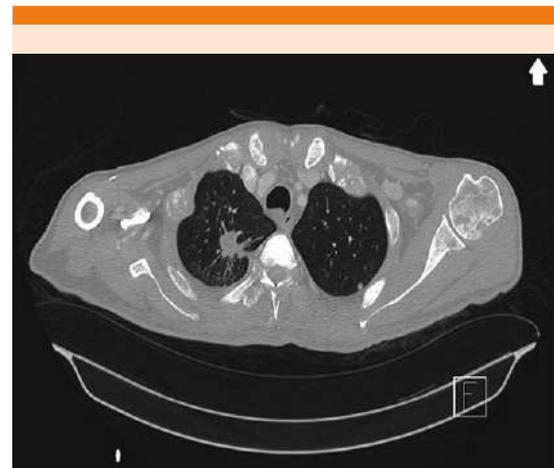


Figura 1. Corte transversal de tomografía de tórax de alta resolución (TAC AR). En el lado derecho se observa una imagen localizada en el segmento apical, de morfología ovoide, de contornos espiculados, con cola pleural de aspecto sólido con dimensiones de 19.4 x 16.2 x 24.2 mm.



Figura 2. Corte coronal de TAC. Se observa hígado con múltiples imágenes de distribución difusa, ovoides, con realce con el medio de contraste, las de mayores dimensiones en segmentos I y IV. Actividad tumoral metastásica ósea por múltiples lesiones líticas en la columna vertebral y la pelvis.

y bisfosfonato, se refirió al paciente al servicio de oncología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La hipercalcemia es un trastorno común, que representa el 0.6% de todos los ingresos médicos. Del 20 al 30% de todos los casos de cáncer se verán afectados por hipercalcemia. La prevalencia anual estimada de todos los cánceres es del 1.4 al 2.4%; es cuatro veces más común en el estadio IV. La supervivencia de los pacientes con hipercalcemia asociada con malignidad es de solo 2 a 6 meses desde el inicio de la

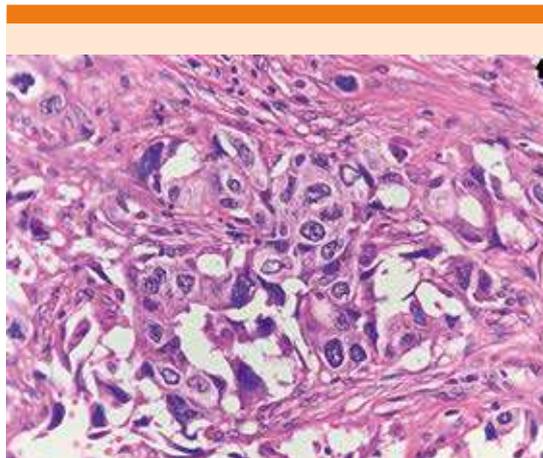


Figura 3. Fotomicrografía con aumento 40X, tinción hematoxilina y eosina. Vista panorámica de un corte de médula ósea en donde se identifican trabéculas óseas residuales y espacios vasculares. Se observa aumento de la celularidad a expensas de una proliferación ajena a la población medular de aspecto epitelial compatible con metástasis, estas células se encuentran en el intersticio formando pequeños nidos y en espacios vasculares. Además, hay depósito de tejido conjuntivo denso intersticial.

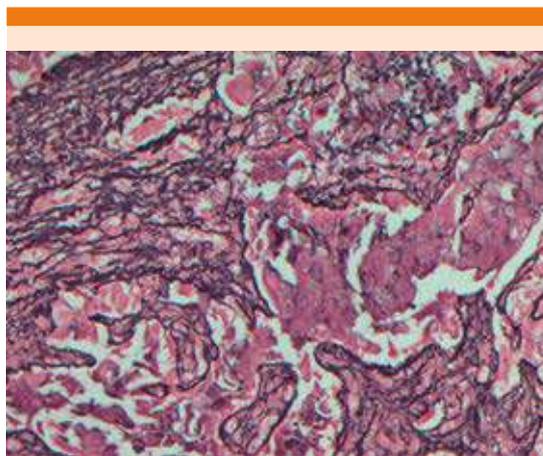


Figura 4. Fotomicrografía con aumento 40X, tinción retículo. Se evidencia el aumento del componente de fibras reticulares, que están engrosadas y se intersectan unas con otras, asimismo se encuentran rodeando los nidos de células metastásicas.

hipercalcemia. Los mecanismos que explican la hipercalcemia debido a malignidad se deben a la secreción de PTHrP, metástasis osteolíticas y expresión de 1 alfa hidroxilasa. Los síntomas típicos incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, dolor óseo, poliuria, fatiga y debilidad. El tratamiento oportuno está indicado en pacientes sintomáticos o con concentraciones totales de calcio sérico superiores a 14 mg/dL debido al riesgo de arritmias y coma.⁷⁻¹¹ En este caso se ingresó al paciente principalmente por hipercalcemia, sin contar con protocolo de estudio, con antecedentes de diabetes y tabaquismo, documentando datos clínicos y bioquímicos en relación con hipercalcemia maligna.

La evaluación inicial de un paciente con hipercalcemia debe incluir una historia clínica completa y exploración física. Debe centrarse en los signos y síntomas asociados de hipercalcemia mencionados anteriormente. La hipercalcemia incidental puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna no diagnosticada. El siguiente paso es obtener concentraciones de calcio sérico, PTH intacta, creatinina y recolección de orina de 24 horas para determinar calcio y creatinina. La orina de 24 horas puede ayudar a descartar otras causas de hipercalcemia. Las concentraciones de PTH actuarán como una bifurcación en el camino del diagnóstico: en un paciente con PTH alta, el diagnóstico más probable es el hiperparatiroidismo primario. En un paciente con PTH baja, el diagnóstico más probable es hipercalcemia maligna y debe buscarse la evaluación de una neoplasia. Los pacientes con PTH baja deben verificar su concentración de PTHrP para evaluar la hipercalcemia maligna humoral. Si la PTHrP es normal, pueden evaluarse las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D y 25-hidroxivitamina D para ayudar a diagnosticar otras formas de hipercalcemia maligna.¹² Ante esta situación en nuestro abordaje encontramos concentraciones de PTH en el límite

inferior bajo, sin contar con concentraciones de PTHrP, con concentraciones bajas de vitamina D, sin concluir aún el diagnóstico.

Se sabe que los tumores malignos comúnmente asociados con la hipercalcemia incluyen cáncer de pulmón (26-28%), mama (24-26%), células renales (4-6%), así como los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (5-7%), tumores gastrointestinales (4-5 %), mieloma múltiple (5-8 %) y linfoma (4-5%). Las neoplasias malignas que más comúnmente demuestran afectación ósea osteolítica asociada con hipercalcemia son mieloma múltiple y el cáncer de mama. El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más común (después del linfoma), y su espectro de rasgos característicos es ampliamente conocido por el acrónimo CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas).^{13,14} Nuestro paciente cumplió con criterios CRAB, solicitando marcadores bioquímicos para documentarlo, los cuales fueron negativos, por tanto, se realizó aspirado de médula ósea con muestras inadecuadas, solicitando la realización de biopsia de cresta iliaca incisional y en espera de los resultados de ésta, se realizó estudio tomográfico en el que se identificó una neoplasia pulmonar metastásica estadio IV. Al obtener reporte de biopsia se identificó adenocarcinoma pulmonar metastásico y fibrosis de la médula ósea como hallazgo. Por lo que se documentó la asociación de esta fibrosis con proceso metastásico.

En la evaluación particular de este paciente se buscó de manera intencionada conocer los factores de pronóstico ya establecidos en relación con el cáncer pulmonar metastásico.

Un estudio retrospectivo de 661 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas mostró la existencia de metástasis ósea en el 57.7% de los casos al momento del diagnóstico, asociada con una mediana de supervivencia general de 9.5



meses. En esta serie, se detectó metástasis ósea osteolítica en el 74.3% de los pacientes, mientras que los patrones mixtos (14.3%) y osteoblásticos (11.4%) fueron mucho menos comunes. Se han investigado varios marcadores para la predicción de metástasis ósea en pacientes en etapa temprana. Más tarde, se realizó otro estudio de inmunohistoquímica en 105 muestras de cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa III; se incluyeron cuatro marcadores implicados: BSP (sialoproteína ósea), CXCR-4, osteopontina y proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) en un modelo molecular, establecido por regresión logística multivariada y luego validado de forma prospectiva. El modelo exhibió sensibilidad de predicción del 85.7% y especificidad del 66.7%. Curiosamente, la concentración de PTH-rP superior a 150 pmol/L se asoció con hipercalcemia y se correlacionó significativamente con la incidencia de metástasis ósea (71.4%) y la disminución de la supervivencia media (1.4 meses). La metástasis ósea indica una supervivencia deficiente en los estudios de cohorte basados en la población. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón y metástasis óseas sincrónicas, los parámetros óseos, sarcopenia y metabólicos son predictores de supervivencia global deficiente independientemente de los factores de pronóstico comunes. La quimioterapia combinada con radioterapia es la terapia principal, complementada con bisfosfonatos. Además de la terapia oncológica, se sugiere el tratamiento de apoyo contra las metástasis óseas, el incremento muscular y el metabolismo energético son esenciales para mejorar el pronóstico.¹⁵⁻¹⁹

Por último, existen múltiples enfermedades asociadas con fibrosis de la médula ósea, entre las que se incluyen trastornos hematológicos y no hematológicos. No se cuenta con publicaciones en relación con este caso, por lo que es necesario realizar una revisión en relación con el abordaje diagnóstico de hipercalcemia de origen neoplásico con insistencia en el adenocarcinoma

pulmonar metastásico como diagnóstico diferencial de mieloma múltiple.

REFERENCIAS

- Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R, et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: Pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Hematologica* 2016; 101 (6): 660-71. doi: 10.3324/haematol.2015.141283.
- Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: Pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibers. *Br J Haematol* 2007; 139 (3): 351-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06807.x.
- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenko M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (1): 30-54. doi: 10.3322/caac.21261.
- Lee JJK, Park S, Park H, Kim S, Lee J, Lee J, et al. Tracing oncogene rearrangements in the mutational history of lung adenocarcinoma. *Cell* 2019; 177 (7): 1842-1857.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.013>
- Lang J, Zhao Q, He Y, Yu X. Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases. *Biomarkers* 2018; 23 (6): 518-26. doi: 10.1080/1354750X.2018.1463566.
- Goltzman D. Nonparathyroid hypercalcemia. *Front Horm Res* 2018; 51: 77-90. doi: 10.1159/000491040.
- Chang WTW, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32 (2): 349-66. doi: 10.1016/j.emc.2013.12.006.
- Turner JJO. Hypercalcaemia - Presentation and management. *Clin Med* 2017; 17 (3): 270-3. <https://doi.org/10.7861/2Fclinmedicine.17-3-270>.
- Szymanski JJ, Otrrock ZK, Patel KK, Scott MG. Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clin Chim Acta* 2016; 453: 190-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.017>.
- Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016; 12 (5): 426-32. DOI: 10.1200/JOP.2016.011155
- Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: The pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (10): 1722-9. doi: 10.2215/CJN.02470312.
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (5): 377-86. doi: 10.3322/caac.21489.
- Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: Pathobiology and management. *Horm Metab Res* 2010; 42 (3): 153-64. doi: 10.1055/s-0029-1241821.

14. Filho AGO, Carneiro BC, Pastore D, Silva IP, Yamashita SR, Consolo FD, et al. Whole-body imaging of multiple myeloma: Diagnostic criteria. *Radiographics* 2019; 39 (4): 1077-97. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180096>.
15. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol* 2017; 9: 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.001>.
16. Kang EJ, Lee SY, Kim HJ, Min KH, Hur GY, Shim JJ, et al. Prognostic factors and skeletal-related events in patients with small cell lung cancer with bone metastases at the time of diagnosis. *Oncology* 2016; 90 (2): 103-11. doi: 10.1159/000442949.
17. Ulas A, Bilici A, Durnali A, Tokluoglu S, Akinci S, Silay K, et al. Risk factors for skeletal-related events (SREs) and factors affecting SRE-free survival for nonsmall cell lung cancer patients with bone metastases. *Tumour Biol* 2016; 37 (1): 1131-40. doi: 10.1007/s13277-015-3907-z.
18. Zhang L, Gong Z. Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Med Sci Monit* 2017; 23: 4087-94. doi: 10.12659/msm.902971.
19. Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau JC, Duboeuf F, Carlier MC, et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone* 2018; 108: 202-9. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.004.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4593>

Síndrome de Opalski por lesión bulbar

Opalski's syndrome due to bulbar lesion.

Juan Carlos Plata-Corona,¹ José Aurelio Cerón-Morales,² Emilce de Lourdes Fernández-Campos³

Resumen

ANTECEDENTES: Entre los síndromes alternos del tallo cerebral está la variante de Opalski, que es de origen vascular en la mayoría de los casos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años, que manifestó disfagia, disartria, diplopía, náusea, vómito, vértigo, cefalea occipital pulsátil y hemiparesia izquierda; la resonancia magnética evidenció una lesión bulbar dorsolateral izquierda con extensión caudal, se estableció el diagnóstico de síndrome bulbar lateral variante Opalski.

CONCLUSIONES: Los síntomas y signos del síndrome de Opalski son decisivos para el diagnóstico. Debido a que es una condición clínica que puede poner en peligro la vida, se sugiere tener vigilancia estrecha.

PALABRAS CLAVE: Infarto cerebral; síndrome bulbar lateral; síndrome de Wallenberg.

Abstract

BACKGROUND: The Opalski variation can be found among the alternative brainstem syndromes, being of vascular etiology in most of cases.

CLINICAL CASE: A 28-year-old male patient started with difficulty in swallowing, dysarthria, diplopia, nausea, vomiting, vertigo, throbbing occipital headache, and left hemiparesis. Magnetic resonance showed a left dorsolateral bulbar lesion with caudal extension. Opalski's syndrome was diagnosed.

CONCLUSIONS: The symptoms and signs that can be attributed to the Opalski's syndrome are crucial for its diagnosis. Opalski's syndrome is a clinical condition that could be life threatening, close monitoring is recommended.

KEYWORDS: Stroke; Lateral bulbar syndrome; Wallenberg syndrome.

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico neurólogo y terapeuta endovascular.

³ Médico pasante de servicio social. Hospital General Zona sur Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México.

Recibido: 29 de julio 2020

Aceptado: 16 de junio 2021

Correspondencia

Juan Carlos Plata Corona
juancarlosplatacorona3@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Plata-Corona JC, Cerón-Morales JA, Fernández-Campos EL. Síndrome de Opalski por lesión bulbar. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1107-1112.

ANTECEDENTES

Entre los síndromes alternos del tallo cerebral, el síndrome de Opalski, considerado una variante rara del síndrome de Wallenberg, y con apenas pocos casos comunicados en la bibliografía mexicana, se distingue de los otros síndromes de tallo por hemiplejía o hemiparesia ipsilateral a la lesión bulbar.¹ El síndrome de Wallenberg o infarto bulbar lateral es el síndrome vascular más frecuente de la circulación posterior, que desencadena un cuadro clínico caracterizado por daño de la porción lateral del bulbo donde las estructuras afectadas son la rama espinal del trigémino, la vía espinotalámica, el núcleo ambiguo del vago, el pedúnculo cerebeloso inferior y las fibras simpáticas descendentes.² Se genera por la oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior de una de las arterias vertebrales intracraneales que al afectar la zona superior de la médula espinal en la región posterolateral del bulbo, lleva a la aparición de síntomas, como hipoestesia facial ipsilateral, hipoestesia hemicorporal contralateral, pérdida del reflejo nauseoso, disfagia, ronquera y disartria, pérdida ipsilateral de la coordinación, vértigo, náuseas, vómito, nistagmo, síndrome de Horner ipsilateral y lateropulsión.^{3,4}

En cuanto a la patogenia, han podido determinarse varias causas por medio de estudios de angiorresonancia cerebral y cervical y arteriografía convencional; entre éstas, el infarto de origen aterotrombótico corresponde al 44% de los casos, la disección de la arterial vertebral a un 22%, la enfermedad de pequeño vaso penetrante a un 18% y el evento cardioembólico a un 6.5%; debe tenerse en cuenta que, de acuerdo con el grupo etario, las incidencias cambian, ya que en pacientes menores de 50 años con traumatismo cervical, la disección arterial se vuelve más frecuente.^{5,6,7}

A continuación se comunica el caso de un paciente joven con un cuadro de síndrome de

Opalski por traumatismo cervical; se revisa la semiología del cuadro y la evolución del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años, trabajaba como chofer particular, fumador, bebedor social y consumidor frecuente de estimulantes análogos de anfetaminas (clobenzorex) con fines de aumentar su rendimiento laboral.

Inició su padecimiento posterior a torsión forzada del cuello y a la ingesta de clobenzorex, con diaforesis nocturna profusa, dificultad para la deglución, disartria, diplopía, cefalea occipital pulsátil con intensidad 8/10, no irradiada, sin modificación de patrón de dolor con cambios posturales, vértigo, náuseas y vómitos, dos horas después se agregó disminución de la fuerza muscular del hemicuerpo izquierdo con puntuación Daniels 3-5 simétrica e imposibilidad a la deambulacion, sin pérdida del estado de alerta. Ese mismo día acudió con un médico particular quien solicitó estudios generales de laboratorio y tomografía de cráneo simple y contrastada, como resultados de relevancia se observaron leucocitos de $13.3 \times 10^3/\text{mL}$, neutrófilos totales 86.6%, neutrófilos en banda 27%, la tomografía se reportó sin anomalías aparentes, por lo que fue referido a atención hospitalaria.

A su ingreso se encontró al paciente con parámetros vitales estables, hemiparesia izquierda, ptosis izquierda y dificultad para la deglución.

Se solicitaron estudios de laboratorio de control, biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos, que se reportaron sin alteraciones; se realizó ecocardiograma transtorácico, que reportó fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) del 77%, sin alteraciones valvulares, hipertensión arterial pulmonar, ni trombos intracavitarios, se solicitó interconsulta al servicio de neurología.

Al ser valorado por el servicio de neurología se encontró con vértigo y nistagmo horizontal no agotable, hipoestesia facial izquierda, dificultad para la deglución, síndrome piramidal del hemicerpo izquierdo, respuesta plantar extensora izquierda, síndrome sensitivo exteroceptivo hiperestésico hemicorporal izquierdo, lateralización indistinta de la marcha.

En la resonancia magnética en la secuencia T2 y FLAIR se observó una lesión bulbar dorsolateral izquierda correspondiente a infarto con extensión caudal. **Figuras 1, 2 y 3**

Se inicia tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínicos y heparina de bajo peso molecular, posteriormente se cambió a antiagregante oral como terapia única; el paciente inició nutrición enteral a través de sonda nasogástrica 24 horas después de la hospitalización, 12 días después el paciente mostró mejoría progresiva de la fuerza



Figura 2. Resonancia magnética cerebral en secuencia T2, corte axial.

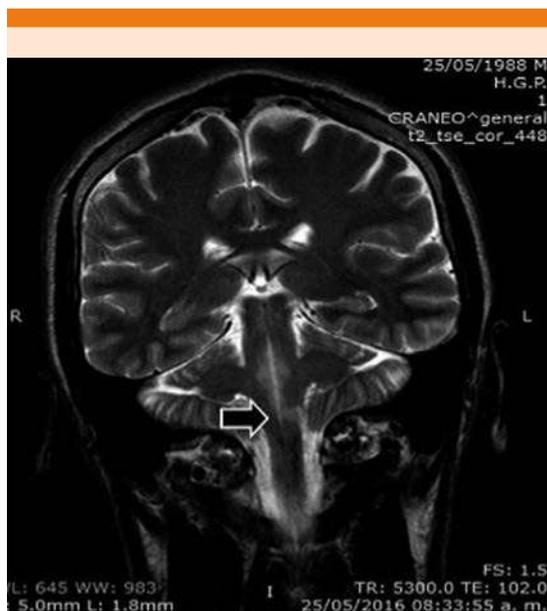


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en secuencia T2, corte coronal.

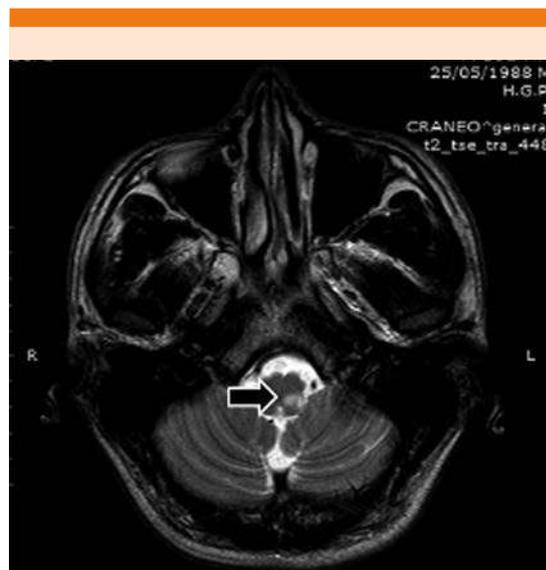


Figura 3. Resonancia magnética cerebral en secuencia FLAIR, corte axial.

muscular y de la deglución, se decidió su alta sin eventualidades.

En el control subsecuente en consulta de neurología se encontró con buena evolución y con mejoría completa a los dos meses, continuando con la antiagregación por seis meses.

DISCUSIÓN

El síndrome de Wallenberg o síndrome bulbar lateral se produce por un infarto de la porción dorsal lateral del bulbo raquídeo que puede afectarlo en toda su extensión e incluso puede manifestarse de manera concomitante con infarto hemisférico cerebeloso posteroinferior. Fue descrito en 1895 por Adolf Wallenberg, neurólogo alemán, en un único paciente.⁵

El síndrome de Opalski es un síndrome vascular cerebral que se acepta como una variante del síndrome de Wallenberg. El síndrome de Opalski debe considerarse en condiciones en las que los síntomas típicos del infarto bulbar lateral se acompañan de hemiparesia ipsilateral.^{8,9,10} Se manifiesta por oclusión o disección de la arteria vertebral o arteria cerebelosa posteroinferior, encargadas de irrigar la región bulbar lateral; los estudios acerca de los patrones de infartos medulares laterales encontraron que la causa más común de lesiones vasculares implicaba la arteria vertebral.^{1,7}

Se han planteado diferentes hipótesis para explicar la hemiparesia o hemiplejía ipsilateral a la lesión bulbar: 1. Lesión de fibras cortico-espinales que no se decusa en las pirámides. 2. Extensión caudal del infarto y por consiguiente lesión de fibras cortico-espinales ya decusadas.⁹⁻¹² 3. Hipotonía muscular por lesión de la vía espino-cerebelosa, siendo la más plausible la segunda, como lo demuestran algunos estudios por resonancia magnética con secuencias de tensor de difusión y anisotropía fraccional.⁵

Cuando existe hemiplejía ipsilateral asociada con síntomas de un síndrome bulbar lateral, corresponde con seguridad al síndrome de Opalski. La cefalea súbita acompañada de déficit focal debe ser indicativa de disección arterial hasta que se demuestre lo contrario.¹³ Nuestro paciente se caracterizó por manifestar, posterior a realizar una rotación brusca del cuello, dolor cervical y cefalea occipital súbita asociada con síntomas bulbares (disfagia, vértigo, ataxia, hemiparesia ipsilateral, hemihipoestesia facial ipsilateral, ptosis y nistagmo), por lo que se sugiere la causa por disección de la arteria vertebral.

No todos los pacientes que cursan con síndrome de Opalski tienen afectación marcada de la funcionalidad y la debilidad evidenciada es leve, lo que permite su recuperación por medio de terapia de rehabilitación, como se observó en este caso, además, nuestro paciente recibió terapia de voz, con lo que se redujo la disartria y la disfagia.

Para un paciente sin disfunción gastrointestinal, la nutrición enteral debe comenzar dentro de las 24 horas posteriores a su ingreso para evitar otras consecuencias.¹⁴ Nuestro paciente, al tener integridad del tubo gastrointestinal, recibió nutrición enteral por sonda nasogástrica 24 horas después de la hospitalización. Además de asegurar el aporte nutricional, la colocación de sonda nasogástrica ayuda a evitar complicaciones tempranas, como la broncoaspiración y neumonía secundaria, por ende, se hace imperativo plantear desde el ingreso de estos pacientes una vía alterna de alimentación a través de sonda naso u orogástrica o gastrostomía mientras se lleva a cabo la rehabilitación de la disfagia de forma paralela.¹⁰

No hay suficientes datos en la bibliografía sobre insuficiencia respiratoria en el síndrome de Opalski. Sin embargo, pueden observarse muertes súbitas por disautonomía e hipoventila-



ción central en pacientes con infarto medular.¹⁴ Nuestro paciente no manifestó disautonomías, ni necesidad de apoyo mecánico ventilatorio.

El síndrome de Opalski no solo desafía las nociones preformadas sobre la manifestación de infartos medulares laterales, sino que también nos ayuda a comprender cómo las diferentes alteraciones de la irrigación cerebral pueden conducir a manifestaciones clínicas modificadas.⁸ **Cuadro 1**⁸

En términos clínicos, debe hacerse la distinción entre el síndrome de Opalski y el síndrome de Babinski-Nageotte, que se asocian con hemiplejía. En el síndrome de Opalski, la hemiplejía es ipsilateral debido a la extensión del infarto caudal que afecta las fibras corticoespinales después de la decusación piramidal. En el síndrome de Babinski-Nageotte hay hemiparesia contralateral porque la vía piramidal se ve afectada antes de la decusación.⁸ En la mayoría de los casos, el diagnóstico se establece sobre la base de características clínicas y algunos autores incluso recomiendan retrasar la resonancia magnética cuando la manifestación es clásica. Sin embargo, los estudios han demostrado que la manifestación clásica no se ve la mayor parte del tiempo.¹² En nuestro paciente, a pesar de tener una manifestación clásica, se decidió tomar inmediatamente una resonancia magnética, que demostró en la secuencia T2 Y FLAIR la extensión del ictus hacia zonas caudales de la unión bulbo medular, lo que explicaría por qué tuvo afectación de la vía cortico-espinal;

este hallazgo se correlaciona con lo reportado en otras publicaciones.

Casos como éste son infrecuentes, se hace necesario informar su incidencia y caracterizar su causa, así como su evolución clínica, para que esta información aporte conocimiento de las diversas formas de manifestación del ataque cerebrovascular.

CONCLUSIONES

La adecuada exploración neurológica y los estudios de imagen son esenciales para el diagnóstico del síndrome de Opalski. La principal característica del síndrome es la hemiparesia o hemiplejía ipsilateral al lado de la lesión, con lo que se establece el diagnóstico de la variante respecto a la forma clásica del síndrome de Wallenberg. Si bien este síndrome es rara vez visto, es una afección clínica que puede poner en peligro la vida, se sugiere tener vigilancia estrecha y, de ser posible, un seguimiento en una unidad de ictus.

REFERENCIAS

1. Guerrero GO, Araujo AB, Gómez PT, et al. Síndrome Opalski: reporte de caso. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27: 172-6.
2. Cardinali DP. Enfermedad vascular cerebral. *Neurociencia aplicada: sus fundamentos* 2007; 20-21.
3. García-García J, Ayo-Martín O, Segura T. Lateral medullary syndrome and ipsilateral hemiplegia (Opalski syndrome) due to left vertebral artery dissection. *Arch Neurol* 2009; 66: 1574-5. doi:10.1001/archneurol.2009.268.

Cuadro 1. Características clínicas de los diferentes síndromes bulbares

Características clínicas	Síndrome de Wallenberg	Síndrome de Opalski	Síndrome de Babinski Nageotte
Hipoestesia facial ipsilateral	Presente	Presente	Presente
Alteración motora-sensitiva	Hipoestesia contralateral	Hemiparesia ipsilateral	Hemiparesia contralateral
Disfagia y disartria	Presente	Presente	Presente
Vértigo	Presente	Presente	Presente
Síndrome de Horner ipsilateral	Presente	Presente	Presente
Nistagmo	Presente	Presente	Presente

4. Hoppe WA, Brunser RA, Cárcamo PD. Síndromes topográficos vasculares oclusivos. *Tratado Neurología* 2005; 5: 226.
5. Castro CE, Ortiz JM. Síndrome de Opalski, una variante del síndrome de Wallenberg: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb* 2017; 33: 182-7.
6. Kim HY, Koh SH, Lee KY, Lee YJ, et al. Opalski's syndrome with cerebellar infarction. *J Clin Neurol* 2006; 2: 276-8. doi: 10.3988/jcn.2006.2.4.276.
7. Bailon O, Garcia PY, Logak M, Timsit S. Opalski syndrome detected on DWI MRI: a rare lateral medullary infarction. Case report and review. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167: 177-80. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.020.
8. Pandey S, Batla A. Opalski's syndrome: a rare variant of lateral medullary syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4: 102-4. doi: 10.4103/0976-3147.105642.
9. Kimura Y, Hashimoto H, Tagaya M, et al. Ipsilateral hemiplegia in a lateral medullary infarction: Opalski's syndrome. *J Neuroimaging.* 2003;13:83-4.
10. Aslanidis T, Chytas I, Kontos A, Giannakou-Peftoulidou M. Management of a patient with Opalski's syndrome in intensive care unit and mini review of the literature. *Hippokratia* 2012; 16: 373-4.
11. Nakamura S, Kitami M, Furukawa Y. Opalski syndrome: ipsilateral hemiplegia due to a lateral-medullary infarction. *Neurology* 2010; 75: 1658. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fb4479.
12. Parathan KK, Kannan R, Chitrabalam P, Kumar S, et al. A rare variant of Wallenberg's syndrome: Opalski syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: MD05-6. doi: 10.7860/JCDR/2014/9547.4626.
13. Olesen J, Steiner TJ. The international classification of headache disorders, 2nd ed. (ICDH-II). *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 754: 808-11.
14. Aynaci O, Gok F, Yosunkaya A. Management of a patient with Opalski's syndrome in intensive care unit. *Clin Case Rep* 2017; 5: 1518-22. doi: 10.1002/ccr3.1111.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionpor pares.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.v38i5.4620>

Tuberculosis pleural, a propósito de un caso en el Hospital Regional de San Gil, Santander, Colombia

Pleural tuberculosis, a report of a case in the Regional Hospital of San Gil, Santander, Colombia.

Hernando José González-Garcés,¹ Alberto Reyes,² Juan S López³

Resumen

ANTECEDENTES: La tuberculosis pleural se caracteriza por un proceso inflamatorio severo que conduce a la formación de un derrame pleural exudativo debido a la mayor permeabilidad de los capilares pleurales y obstrucción de los linfáticos de la pleura parietal. Su manifestación clínica predominantemente es atípica, lo que conlleva un reto para el diagnóstico certero y el tratamiento óptimo para los pacientes.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 53 años de edad con derrame pleural tuberculoso. Tenía antecedente de consumo crónico de alcohol sin medicación, ingresó con signos y síntomas de congestión hídrica, por lo que se pensó inicialmente en insuficiencia cardíaca descompensada vs anasarca por hipoalbuminemia. Destacó un derrame pleural que ocupaba dos terceras partes del hemitórax derecho, por lo que se inició terapia diurética que disminuyó el edema de los miembros inferiores, pero con persistencia del derrame pleural, evidenciado en una tomografía de alta resolución de tórax que descartó lesiones sólidas, lo que obligó a realizar toracentesis diagnóstica y terapéutica que documentó derrame pleural exudativo linfocitario con baciloscopia +++ en líquido pleural.

CONCLUSIONES: El derrame pleural es común en la práctica médica de rutina y puede deberse a muchas enfermedades subyacentes, entre éstas la tuberculosis pleural. Siempre es necesario el abordaje y estudio del líquido pleural individualizando al paciente y utilizando las pruebas diagnósticas adecuadas disponibles.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis pleural; derrame pleural; adenosín deaminasa.

Abstract

BACKGROUND: Pleural tuberculosis is characterized by a severe inflammatory process that leads to the formation of an exudative pleural effusion due to the increased permeability of the pleural capillaries and obstruction of the lymphatics of the parietal pleura. Its clinical presentation is predominantly atypical, so it represents a challenge for an accurate diagnosis and optimal treatment for patients

CLINICAL CASE: A 53-year-old male patient with tuberculous pleural effusion and a history of chronic alcohol consumption without medication, who was admitted with signs and symptoms of water congestion, so we focused on symptoms such as decompensated heart failure vs anasarca due to hypoalbuminemia. A pleural effusion highlighted that occupied two thirds parts of the right hemithorax, so diuretic therapy was started without improvement on the third day of treatment, evidenced due to persistent pleural effusion in a high-resolution chest tomography, which required performing a diagnostic and therapeutic thoracentesis, documenting exudative lymphocytic pleural effusion with positive bacilloscopy in pleural fluid.

CONCLUSIONS: Pleural effusion is common in routine medical practice and can be due to many underlying diseases, among these, pleural tuberculosis. Therefore, it is always necessary to approach and study the pleural fluid, individualizing the patient and using the appropriate diagnostic tests.

KEYWORDS: Pleural tuberculosis; Pleural effusion; Adenosine deaminase.

¹ Médico general, Universidad de Santander.

² Médico internista, Universidad Industrial de Santander. Hospital Regional de San Gil, Santander, Colombia.

³ Médico general. Universidad de Santander. Hospital Local del Norte, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 10 de agosto 2020

Aceptado: 23 de abril 2021

Correspondencia

Hernando González Garcés
hernandogonzalezgar@gmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Garcés HJ, Reyes A, López JS. Tuberculosis pleural, a propósito de un caso en el Hospital Regional de San Gil, Santander, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1113-1118.

ANTECEDENTES

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud global importante que afecta a nivel pulmonar y extrapulmonar. Entre los 6.1 millones de nuevos casos de tuberculosis notificados por la OMS en 2015, el 15% fueron casos de tuberculosis extrapulmonar.¹ La tuberculosis pleural es la principal causa de derrame pleural en muchos países.²

La incidencia entre pacientes con tuberculosis varía geográficamente y puede variar del 4% en Estados Unidos al 10% en España y hasta el 20-25% en Burundi y Sudáfrica.^{3,4} En Colombia en 2017 se notificaron 14,480 casos y el 8.2% correspondieron a casos extrapulmonares, de los que el 48.1% se trataron de localización pleural.⁵

La tuberculosis pleural es el resultado de una respuesta inflamatoria inicialmente por macrófagos, neutrófilos y posteriormente por linfocitos T CD4 productores de interferón gamma a los antígenos micobacterianos que entran al espacio pleural después de la ruptura de focos caseosos subpleurales.^{6,7} La consiguiente inflamación pleural conduce a la formación de un derrame pleural exudativo debido a la mayor permeabilidad de los capilares pleurales y obstrucción de los linfáticos de la pleura parietal. Su manifestación clínica típica es de un síndrome agudo que consiste en dolor en el tórax, tos, fiebre y exudado pleural linfocítico que generalmente se alivia espontáneamente.^{2,3} Los derrames pleurales suelen ser unilaterales y varían en tamaño.² Un gran estudio observacional reveló que los derrames pleurales tuberculosos ocupaban más de dos tercios del hemitórax en el 18.5% de los pacientes, entre un tercio y dos tercios en el 47.2% de los pacientes, y menos de un tercio en el 34.2% de los pacientes.⁸ La tuberculosis representó el 12% de los derrames pleurales masivos en otro estudio.⁹ La tasa de afectación parenquimatosa concomitante en la radiografía

de tórax es del 20 al 50%, e invariablemente habrá infiltrados ipsilaterales al derrame que solo pueden hacerse visibles tras el drenaje del derrame y la nueva expansión del pulmón.¹⁰ La tomografía del tórax mejora la visualización del daño parenquimatosa, aumentando la tasa de enfermedad parenquimatosa concomitante (más comúnmente micronódulos en ambos intersticios subpleural y peribroncovasculares, con engrosamiento septal interlobular) hasta en el 80% de los casos. La tomografía puede cuantificar el engrosamiento pleural y detectar complicaciones asociadas.^{11,12}

Al realizar análisis de líquido pleural, por medio de los criterios de Light se clasificará como exudado. Las concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y, a menudo con concentraciones de proteínas totales marcadamente elevadas,^{2,7,10,13} el recuento celular suele estar entre 1000 y 6000 células/mm³ de predominio linfocitario (más del 50%).^{2,14,15}

El patrón de referencia (especificidad: 100%) para el diagnóstico de tuberculosis pleural es el aislamiento de bacilos ácido-alcohol resistentes en líquido pleural o muestras de biopsia pleural;² sin embargo, la baja carga bacteriana en el líquido pleural limita la utilidad de la baciloscopia en el diagnóstico temprano con sensibilidad del 50 al 60%,¹⁶ por lo que existen otros métodos de diagnóstico, como la adenosín deaminasa y las mediciones de IFN- γ que también se usan ampliamente, pero no son específicos y los resultados deben interpretarse con precaución junto con hallazgos clínicos, pruebas microbiológicas y resultados de biopsia pleural.^{17,18}

La terapia recomendada contra la tuberculosis pleural es el régimen estándar de seis meses que consta de dos meses de fase intensiva con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación de cuatro meses con rifampicina e isoniazida.^{19,20} Los

corticosteroides no tienen evidencia suficiente y no están recomendados en derrames pleurales tuberculosos.²¹ La toracocentesis terapéutica se ha asociado con alivio rápido de la disnea, mejoras menores en la función pulmonar y menos engrosamiento pleural residual; sin embargo, las implicaciones clínicas y a largo plazo de estas diferencias siguen sin estar claras.¹⁵

El engrosamiento pleural residual puede reducirse mediante la instilación de un fibrinolítico intrapleural en derrames loculados.²² La intervención quirúrgica puede estar indicada en pacientes con loculación de derrames o empiema, donde está presente un exudado purulento crónico. La decorticación quirúrgica para tratar un fibrotórax se indica en sujetos sintomáticos donde una cáscara pleural ha estado presente durante más de 4 a 6 semanas.

El objetivo de este artículo es comunicar el caso clínico de un adulto medio con derrame pleural derecho masivo que inicialmente se enfocaba como insuficiencia cardiaca; sin embargo, ante la persistencia del derrame se realizó estudio de líquido pleural con lo que se estableció el diagnóstico de tuberculosis pleural por medio de baciloscopia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años de edad, quien consultó al servicio de urgencias del Hospital regional de San Gil por padecer disnea de medianos esfuerzos y edema en los miembros inferiores de cuatro días de evolución asociado con astenia y adinamia. Como antecedentes de importancia se documentó consumo pesado de alcohol, negando consumo de cigarrillo y hospitalizaciones previas. Al examen físico se encontró al paciente en regular estado general, con taquipnea, saturación de oxígeno del 87% al ambiente, hemitórax derecho hipoventilado y edema grado II en los miembros inferiores.

Se hizo impresión diagnóstica de insuficiencia cardiaca descompensada húmeda caliente y fue tratado con oxígeno por bajos flujos para lograr saturaciones adecuadas, diurético de asa en infusión continua y betabloqueador. Los estudios paraclínicos de extensión reportaron: creatinina 0.74 mg/dL, bilirrubina total 2.55 mg/dL, bilirrubina directa 1.4 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.15 mg/dL, nitrógeno ureico 11 mg/dL, hemograma con leucocitos 5400/ μ L, neutrófilos del 68.2%, linfocitos del 15.4% , hemoglobina 11.7 g/dL, hematócrito del 33%, plaquetas 83,000/L, parcial de orina no patológico, amilasa 68 U/L, albúmina 2.8 g/dL, transaminasa glutámico oxalacética 81 U/L, transaminasa glutámico pirúvica 34 U/L, glucosa 107 mg/dL, sodio 131 mEq/L, potasio 4 mEq/L, cloro 103 mEq/L, tiempo de tromboplastina parcial 29.8 segundos, tiempo de protrombina 16.2 segundos con INR de 1.34. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural masivo derecho. **Figura 1**

Al tercer día de terapia diurética hubo disminución de los edemas de los miembros inferiores, pero con evolución estacionaria desde el punto de vista respiratorio persistiendo con reque-



Figura 1. Derrame pleural derecho masivo.

rimiento de oxígeno y con hipoventilación en hemitórax derecho, por lo que se solicitó tomografía de tórax (**Figura 2**) que evidenció persistencia del derrame pleural sin consolidaciones o masas asociadas, lo que obligó al estudio de líquido pleural que reportó proteínas de 530 mg/dL, lactato deshidrogenasa 192 U/L, recuento de glóbulos blancos de 1000/mm³, neutrófilos 53%, linfocitos 47%, glucosa 128 mg/dL, baciloscopia de líquido pleural positiva (+++) [**Figura 3**]. Los anticuerpos para VIH y el BK seriado de esputo



Figura 2. TAC que muestra derrame pleural derecho.

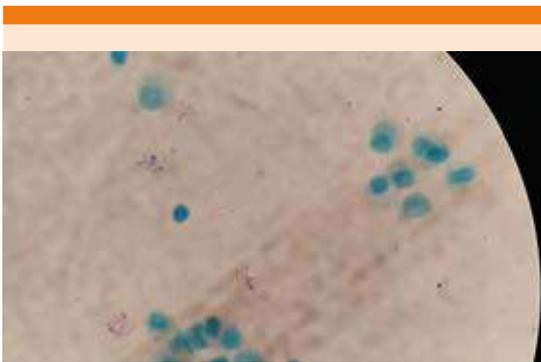


Figura 3. Baciloscopia positiva.

fueron negativos. Se aprovechó para realizar además toracentesis terapéutica con extracción de 1500 cc de líquido pleural; la radiografía de tórax posterior a la punción documentó desaparición del derrame pleural, únicamente con hallazgo de atelectasia laminar basal derecha. **Figura 4**

El paciente evolucionó satisfactoriamente mejorando la mecánica respiratoria, sin requerimientos de oxígeno ni disnea. Se dio egreso a los 6 días de hospitalización garantizando tratamiento antituberculoso estándar durante 6 meses, con controles periódicos, paraclínicos de control y manejo de hepatopatía alcohólica.

DISCUSIÓN

Los pacientes con derrame pleural tuberculoso generalmente manifiestan muy pocos síntomas. El síntoma más común es el dolor pleurítico con tos no productiva y síntomas constitucionales,² lo que no fue el caso de este paciente que inicialmente se manifestó como anasarca generalizada



Figura 4. Disminución del derrame pleural con persistencia de una atelectasia basal derecha.



secundaria a cirrosis hepática y probable insuficiencia cardíaca con FEVI conservada, lo que llevó a la duda diagnóstica.

El 65% de los pacientes con tuberculosis pleural se alivian espontáneamente y manifiestan tuberculosis activa en sitios extrapleurales en un momento posterior.² Suele ser una manifestación de infección primaria (en países con alta incidencia de tuberculosis) o de tuberculosis reactivada, esta última es la causa predominante de tuberculosis pleural en países industrializados.³

No existen estudios retrospectivos ni con distribución al azar que muestren que la insuficiencia cardíaca ni la cirrosis hepática se comporten como factor de riesgo de reactivación pleural de la tuberculosis.

Si bien los estudios de laboratorio evidenciaron afectación leve de la función hepática con hipoalbuminemia moderada, no explicaban el derrame pleural masivo. Una de las limitaciones se debe a que la institución, por ser de segundo nivel, no cuenta con péptidos natriuréticos ni ecocardiograma con los que hubiera podido descartarse desde el inicio el origen cardíaco del derrame pleural.

La radiología generalmente revela un derrame pleural unilateral leve a moderado con una enfermedad parenquimatosa ipsilateral apical presente en alrededor del 20% de los casos,³ lo que no ocurrió en este paciente, ya que no manifestó enfermedad parenquimatosa pulmonar.

El derrame pleural suele ser exudativo con alto contenido de proteínas (> 5 g/dL), bajo pH y glucosa (< 60 mg/dL) y predominantemente linfocítico (en más del 90% de los casos);² el caso presentado se clasificó como exudado, pero no cumplió los criterios típicos de derrame tuberculoso.

Debido a que los focos extrapulmonares de la tuberculosis son paucibacilares, las pruebas diagnósticas tienen baja sensibilidad (40-60%) y muchas veces requieren estudios histopatológicos;¹⁸ no obstante, en este caso no fue necesario recurrir a histopatología, ya que se hallaron bacilos ácido-alcohol resistentes en líquido pleural por parte del laboratorio de nuestra institución.

CONCLUSIONES

En todos los casos de derrame pleural unilateral sumado a un infiltrado ipsilateral con o sin síntomas típicos debe evaluarse tuberculosis pleural, entendiendo que es el segundo tipo más común de tuberculosis extrapulmonar después de la ganglionar. Se recomienda considerar solicitud de baciloscopia en líquido pleural en los pacientes con sospecha de esta enfermedad, ya que por lo general no se tiene en cuenta. De esta manera se le ofrece el tratamiento correcto al paciente disminuyendo la probabilidad de que progrese a tuberculosis pulmonar activa en algún momento de la vida, con repercusión en la morbilidad y mortalidad de las comunidades.

REFERENCIAS

1. WHO. Global tuberculosis report (2016). www.who.int/tb/publications/global_report.
2. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010; 15 (3): 451-458. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x.
3. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009; 187: 263-270. doi: 10.1007/s00408-009-9165-3.
4. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu G, Grenier P, et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection. Methods and preliminary results from Bujumbura, Burundi. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 794-799. doi: 10.1164/ajrccm.152.2.7633744.
5. Lopez MP. Informe de evento tuberculosis, Colombia, 2017. Versión 3. Instituto Nacional de Salud. 20/04/2018. Pag 11/21.
6. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl-Smit R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J* 2008; 31:1098-1106. doi: 10.1183/09031936.00147507.

7. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88-92. doi: 10.1378/chest.63.1.88.
8. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21. doi: 10.1001/archinte.158.18.2017.
9. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003; 124: 978-83. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.978>.
10. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest* 1991; 99: 883-886. doi: 10.1378/chest.99.4.883.
11. Ko JM, Park HJ, Kim CH. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. *Chest* 2014; 146: 1604-11. doi: 10.1378/chest.14-0196.
12. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-889. doi: 10.1378/chest.06-2063.
13. Koh WJ. Progression of tuberculous pleurisy: From a lymphocyte-predominant free-flowing effusion to a neutrophil-predominant loculated effusion. *Tuberc Respir Dis* 2017; 80: 90-92. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.1.90>.
14. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax* 2012; 67: 822-827. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201363.
15. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis* 2015; 7: 981-991. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.18.
16. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 288-296. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00609-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00609-1).
17. Gill MK, Kukreja S, Chhabra N. Evaluation of nested polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous pleurisy. *J. Clin Diagn Res* 2013; 7 (11): 2456-2458. doi: 10.7860/JCDR/2013/6255.3577.
18. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118 (5): 1355-1364. doi: 10.1378/chest.118.5.1355.
19. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, et al. Index-TB guidelines: Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. *Indian J Med Res* 2017; 145: 448-463 DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1950_16.
21. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001876. doi: 10.1002/14651858.CD001876.pub2.
22. Kwak SM, Park CS, Cho JH, Ryu JS, et al. The effects of urokinase instillation therapy via percutaneous transthoracic catheter in loculated tuberculous pleural effusion: a randomized prospective study. *Yonsei Med J* 2004; 45: 822-8. doi: 10.3349/ymj.2004.45.5.822.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4630>

Hemorragia alveolar difusa secundaria a poliangeítis microscópica

Diffuse alveolar hemorrhage secondary to microscopic polyangiitis.

Raúl Zenteno-Lange,¹ Mijail Frías-Abrahamov,² María Lule-Morales,² John Guamán-Crespo²

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes con poliangeítis microscópica tienen afección multisistémica, la hemorragia alveolar se ve con cierta frecuencia y puede acompañarse de lesión renal y afectación musculoesquelética, entre otras. El abordaje diagnóstico en un paciente en estado crítico puede verse afectado por la gran cantidad de distractores causados por complicaciones propias de los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 66 años en quien se diagnosticó hemorragia alveolar difusa secundaria a poliangeítis microscópica.

CONCLUSIONES: Al ser una afección no frecuente, la poliangeítis microscópica requiere mínima sospecha clínica para iniciar el abordaje diagnóstico con exámenes paraclínicos de acuerdo con la manifestación de la enfermedad, siendo necesaria la tomografía computada más broncoscopia con lavado bronquioalveolar ante la sospecha de hemorragia alveolar difusa, o biopsia renal en el caso de afectación de este órgano y sedimento urinario. En la actualidad existe tratamiento médico que permite obtener una adecuada respuesta clínica. Además, se están desarrollando nuevas terapias para mejorar los desenlaces clínicos y disminuir los efectos adversos asociados con el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Poliangeítis microscópica; hemorragia; vasculitis; nefritis.

Abstract

BACKGROUND: Patients with microscopic polyangiitis have organ multisystemic involvement. Alveolar hemorrhage is seen with some frequency, and can be injured simultaneously the kidney, musculoskeletal, and others. The diagnostic approach in a critically ill patient can be affected by large number of factors caused by complications of hospitalization in an intensive care unit.

CLINICAL CASE: A 66-year-old female patient with diffuse alveolar hemorrhage secondary to microscopic polyangiitis.

CONCLUSIONS: Being a non-frequent entity, microscopic polyangiitis requires minimal clinical suspicion to start the diagnostic approach with paraclinical examinations according to the presentation of the disease, with computed tomography, bronchoscopy with bronchioalveolar lavage before suspected diffuse alveolar hemorrhage; and/or renal biopsy in the case of acute kidney injury with urine sediment. There is currently medical treatment that allows to obtain an adequate clinical response. In addition, new therapies are specifically found to improve clinical outcomes and reduce adverse effects associated with treatment.

KEYWORDS: Microscopic polyangiitis; Hemorrhage; Vasculitis; Nephritis.

¹ Nefrología-Medicina Interna.

² Unidad de Terapia Intensiva.
Hospital San Ángel Inn Universidad,
Ciudad de México, México.

Recibido: 12 de agosto 2020

Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia

John Oswaldo Guamán Crespo
john.o.guaman.c@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Zenteno-Lange R, Frías-Abrahamov M, Lule-Morales M, Guamán-Crespo J. Hemorragia alveolar difusa secundaria a poliangeítis microscópica. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1119-1131.

ANTECEDENTES

Los pacientes con poliangeítis microscópica tienen afección multisistémica, la hemorragia alveolar se ve con cierta frecuencia y se acompaña de lesión renal, afectación musculoesquelética, entre otras; el abordaje diagnóstico en un paciente en estado crítico puede verse afectado por la gran cantidad de distractores causados por complicaciones propias de los pacientes hospitalizados en una UCI.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años con diagnóstico desde hacía cinco años de hipertensión arterial primaria, en tratamiento con calcioantagonistas, y alergia a las sulfonamidas.

Inició con cuadro clínico de tres semanas de evolución en domicilio, caracterizado por tos productiva blanquecina acompañada de hemoptoicos ocasionalmente. Acudió al médico, quien indicó tratamiento sintomático, levofloxacino y cefalosporinas con nula respuesta. Posteriormente se agregó polipnea y disnea progresiva hasta la ortopnea; motivo de su ingreso al servicio de urgencias. En los hallazgos relevantes se obtuvo saturación de oxígeno del 50% al aire ambiente con mejoría parcial con el uso de dispositivo de alto flujo. Al no responder al manejo de la vía aérea, se inició ventilación mecánica invasiva. En el abordaje inicial se observó: leucocitos 22,530/ μ L, hemoglobina 11.6 g/dL, urea 48 mg/dL, creatinina 1.47 mg/dL. La radiografía de tórax evidenció zonas de consolidación pulmonar en ambos hemitórax distribuidas de manera difusa y la tomografía simple de tórax mostró patrón en vidrio despolido en la periferia de ambos parénquimas pulmonares de predominio medio y basal, además, zonas de consolidación en focos múltiples bilaterales. Se estableció el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad grave.

Durante su evolución a las 48 horas se observó persistencia de hemoptoicos que progresó a hemoptisis. Los estudios de laboratorio mostraron: hemoglobina 8.3 g/dL, creatinina 1.63 mg/dL y el examen general de orina: eritrocitos: 15-20/campo, cilindros granulosos 2-4/campo. Ante estos hallazgos, se decidió realizar broncoscopia, que reportó: neumonía descamativa con fibrosis intersticial leve, focos de hemorragia reciente y antigua, macrófagos que fagocitaban hemosiderina y capilares congestivos.

Se inició tratamiento con metilprednisolona para cobertura pulmonar con adecuada respuesta ventilatoria con retiro de ventilación mecánica invasiva; sin embargo, la paciente continuó con deterioro progresivo de la función renal. Se complementó con sedimento urinario que reportó 2-3 cilindros granulosos por campo con abundantes eritrocitos no dismórficos y presencia de cilindro eritrocitario. Por sospecha de síndrome pulmón-riñón, se tomaron inmunológicos que reportaron: p-ANCA/ mieloperoxidasa 1/160, mieloperoxidasa 18.6 U/mL (positivo), anticuerpos anti-ADN doble cadena: 118.5 U/mL (positivo), C3 y C4 normales (C3: 88 a 201 mg/dL y C4: 15 a 45 mg/dL), VIH, VHC y VHB negativos. Se complementó con biopsia renal percutánea que reportó: glomerulonefritis proliferativa extracapilar activa focal, con lesiones necrosantes fibrinoides segmentarias, de tipo pauciinmune (glomerulonefritis asociada con anca clase focal; clasificación EUVAS-Berden), lesión tubular aguda multifocal con cambios regenerativos moderados del epitelio, fibrosis intersticial grado I (5-10%) e inmunofluorescencia negativa.

El diagnóstico final fue vasculitis ANCA mieloperoxidasa (+) y neumonía adquirida en la comunidad grave.

Se ajustó la dosis de metilprednisolona a 1 g al día (5 bolos). No obstante, durante el tratamiento con metilprednisolona, por segunda



ocasión la paciente tuvo un nuevo evento de hemorragia alveolar con continuo deterioro del funcionamiento renal, que requirió nuevamente ventilación mecánica invasiva, con datos de síndrome de dificultad respiratoria aguda grave y requerimiento de terapia de sustitución renal (hemodiálisis intermitente modalidad SLED). A esto se sumó ciclofosfamida 15 mg/kg/dosis de manera bisemanal y plasmaféresis (una sesión con plasma fresco congelado, 2 sesiones con albúmina 4%) con recambio de 1.5 veces el volumen circulante en cada sesión. La paciente progresó favorablemente con retiro de la ventilación mecánica y terapia de soporte renal, en donde se decidió su alta a domicilio y seguimiento por consulta externa.

DISCUSIÓN

Poliangeítis microscópica

Las vasculitis asociadas con ANCA afectan los vasos de tamaño pequeño y mediano de órganos, más frecuentemente causando lesión nasosinusal, pulmonar y renal. En éstas se incluyen: la granulomatosis con polivascularitis, la polivascularitis o poliangeítis microscópica, la granulomatosis eosinófila con polivascularitis (también conocida como síndrome de Churg-Strauss) y la vasculitis limitada al riñón. Estas enfermedades se caracterizan por daño de moléculas, como la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa. Entre ellas tienen manifestaciones clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos similares, pero muestran grandes diferencias en el pronóstico y recurrencia, por lo que el abordaje para llegar al diagnóstico específico es indispensable.¹

Definición

La poliangeítis microscópica se define como una vasculitis necrosante que afecta a los vasos pequeños, con o sin afección de los vasos

medianos. Es una vasculitis pauciinmunitaria con poco o ningún depósito inmunitario. Puede haber una arteritis necrosante que afecte a las arterias de tamaño pequeño y mediano. La glomerulonefritis necrosante es muy frecuente. A menudo puede acompañarse de capilaritis pulmonar como manifestación inicial en un 22%.² No hay inflamación granulomatosa.³ Suele ser una enfermedad muy agresiva que a menudo se complica por una enfermedad renal en etapa terminal o hemorragia pulmonar potencialmente mortal si no recibe tratamiento dirigido.⁴

Epidemiología

Al ser enfermedades que ocurren de manera infrecuente, la estadística es escasa, siendo pocas las poblaciones estudiadas a detalle. En Europa se describe una incidencia global de 10 a 20 sujetos por millón, con ligero predominio masculino (hombre: mujer, 1.5:1), la incidencia aumenta con la edad, con un máximo entre 65 y 74 años de edad (6 casos/100,000).⁵

Este grupo de enfermedades se desencadena a partir de la exposición a: a) medio ambiente, especialmente la exposición al silicio; b) agentes infecciosos, los pacientes con *S. aureus* tienen más riesgo de recaída en el caso de granulomatosis con polivascularitis; c) fármacos, entre los que más se han relacionado con la activación de estas vasculitis están la hidralazina, la minociclina, propiltiouracilo y la cocaína adulterada con levamisol.⁶

Se han demostrado asociaciones entre la poliangeítis microscópica y el RF5, el haplotipo HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 y KIR2DS3,46,47, esto en poblaciones japonesas; sin embargo, se requieren estudios en poblaciones más extensas para confirmar esta asociación.⁷

Fisiopatología

Los pacientes con todas las expresiones clínico-patológicas de AAV comparten una manifestación patológica común de inflamación de vasos pequeños, esta lesión se caracteriza por necrosis fibrinoide mural con cariorrexis y leucocitos infiltrantes. Los neutrófilos predominan en las lesiones tempranas, pero son reemplazados por leucocitos mononucleares 48 horas después de la aparición de las lesiones agudas.³

Es una enfermedad en la que no se consideraba la participación importante del complemento al no ser un hallazgo común en la inmunofluorescencia depósitos inmunológicos en los vasos sanguíneos, sin embargo, en diversos modelos animales se ha visto la activación de la vía alterna como medio de daño al endotelio a través de los neutrófilos y participación de linfocitos B, linfocitos T, monocitos y células plasmáticas. Los anticuerpos contra el epítipo mieloperoxidasa o PR3 expresados en la superficie del neutrófilo activan estas células, liberando radicales libres, properdina y muerte de neutrófilos que se unen entre ellos, llamadas NETs. Las NETs liberan proteínas de alta movilidad del grupo 1 (*high mobility group box 1* [HMGB-1]), calprotectina, elasta, mieloperoxidasa y PR3. Estas moléculas inflamatorias activan linfocitos B, células dendríticas y complemento favoreciendo daño endotelial. Por otro lado, la properdina activa la vía alterna del complemento, donde C5a atrae y activa más neutrófilos por medio del receptor CD88 favoreciendo mayor respuesta inflamatoria.^{8,9}

Los anticuerpos ANCAs también activan a los monocitos donde expresan mayor cantidad de CD14 y receptor lipopolisacáridos. Estas últimas células llegan a predominar en las biopsias de pacientes con vasculitis ANCAs positivos, donde se ha visto en modelos que la depleción de esta población celular disminuye la formación de semilunas glomerulares.⁹

Cuadro clínico

Los pacientes con poliangeítis microscópica tienen afección multisistémica. Entre ellas, la hemorragia alveolar ocurre hasta en un 30%, la afectación musculoesquelética en un 75%, lesiones cutáneas en un 50%, gastrointestinal en el 30 al 50% y neuropatía periférica hasta en un 33% de los pacientes. La afectación renal está en un 18% como manifestación inicial¹⁰ y en un 75-77% la manifestarán dentro de los primeros dos años desde el diagnóstico de la enfermedad.^{10,11}

Ocurren además en algunos casos: lesión axonal de nervios periféricos, causando neuropatía preferentemente en las manos y los pies. A nivel cutáneo se ha reportado púrpura en las piernas, úlceras, lesiones necróticas, hemorragias sublinguales o vesículas, así como nódulos, aunque son menos frecuentes. Las manifestaciones musculares se manifiestan como mialgias y artralgias, manifestaciones cardíacas secundarias a pericarditis y con menor frecuencia miocardiopatía por lesión de pequeños vasos miocárdicos. Las manifestaciones oculares pueden ser escleritis, iridociclitis, vasculitis de la coroides, la retina y manifestaciones gastrointestinales con síntomas que van desde dolor abdominal difuso hasta peritonitis por perforación, secundaria a isquemia mesentérica por daño de pequeños vasos.¹²

Hemorragia alveolar

La hemorragia alveolar difusa puede reconocerse por la existencia de hemoptisis, infiltrados alveolares difusos, caída del hematócrito e insuficiencia respiratoria hipoxémica.¹³ Es una afección poco común caracterizada por sangrado dentro del espacio alveolar como resultado del daño de la microcirculación pulmonar.¹⁴ No cuenta con un patrón patológico específico y, según algunas series, la capilaritis pulmonar es el hallazgo histológico más común, que se asocia con vasculitis sistémica y afección del colágeno.



La hemorragia alveolar difusa debe sospecharse en casos de afección parenquimatosa aguda y falla hipoxémica, se le describe entre las causas que simulan o imitan casos de síndrome de distrés respiratorio del adulto.¹⁵ Dos terceras partes de los pacientes manifiestan hemoptisis (hay pacientes que no la manifiestan incluso con caídas importantes del hematócrito). La tos, disnea y fiebre pueden ser otros síntomas frecuentes.¹⁶

Los datos de laboratorio que sugieren el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa son poco específicos e incluyen anemia (disminución de hematócrito de causa no clara), leucocitosis, trombocitopenia, concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios. En el abordaje de este padecimiento puede considerarse la toma de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (c-ANCA, p-ANCA), anticuerpos contra la membrana basal glomerular (anti-GMB); en el caso de sospecha de lupus, son útiles la determinación de fracciones del complemento C3, C4, anticuerpos contra el ADN de doble cadena.^{17,18} En el estudio del síndrome pulmón-riñón debe buscarse en el sedimento urinario hematuria, cilindros eritrocitarios y la existencia de eritrocitos dismórficos (síndrome pulmón-riñón).

Los hallazgos de imagen no son específicos y éstos pueden depender de la cronicidad del evento. En la fase aguda la tomografía muestra como hallazgo cardinal opacidades parchadas en vidrio despulido (aunque se les describe con distribución central y basal, ésta no es una regla, incluso puede manifestarse en forma unilateral), consolidaciones como resultado del llenado completo del alvéolo por sangre o ambas. En esta etapa el engrosamiento septal interlobular está ausente (**Figura 1**).^{14,17} En la fase subaguda (típicamente dentro de las 48 a 72 horas) se manifiesta engrosamiento septal interlobular e intralobular. La existencia de vidrio despulido

junto con el engrosamiento septal resulta en un patrón tomográfico conocido como empedrado loco (**Figura 2**). Cuando la hemorragia alveolar difusa es recurrente y crónica sobreviene fibrosis pulmonar.

La broncoscopia flexible debe realizarse para establecer el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa y, lo más importante, para excluir infecciones. La hemorragia progresiva en los lavados broncoalveolares de muestras seriadas es diagnóstica de hemorragia alveolar difusa (los macrófagos cargados de hemosiderina se observan en las fases subagudas).¹⁶ Si la causa subyacente continúa sin ser diagnosticada posterior a una evaluación clínica minuciosa que incluya estudios de imagen, serológicos y de broncoscopia, debe considerarse la toma de biopsia quirúrgica.¹⁸

La hemorragia alveolar difusa generalmente es secundaria a una afección de base que afecta el pulmón (**Cuadro 1**).¹⁴ Entre las causas más frecuentes de acuerdo con algunas series de estudios de patología está la vasculitis asociada con ANCA (granulomatosis con poliangeítis), enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular y afecciones vasculares de la colágena (lupus).^{16,18,19}

Vasculitis renal

El síndrome pulmón-riñón se manifiesta con hemorragia alveolar muchas veces no grave, con hemoptisis leve, y afectación renal que va desde hematuria, proteinuria o ambas, hasta síndrome nefrítico rápidamente progresivo. Este síndrome se caracteriza por disminución de la filtración glomerular en menos del 50% de lo basal en días o semanas, acompañada de semilunas en más del 50% de glomérulos. El sedimento urinario contiene cilindros eritrocitarios o eritrocitos dismórficos, la proteinuria mayor a 3 g por día es poco frecuente.

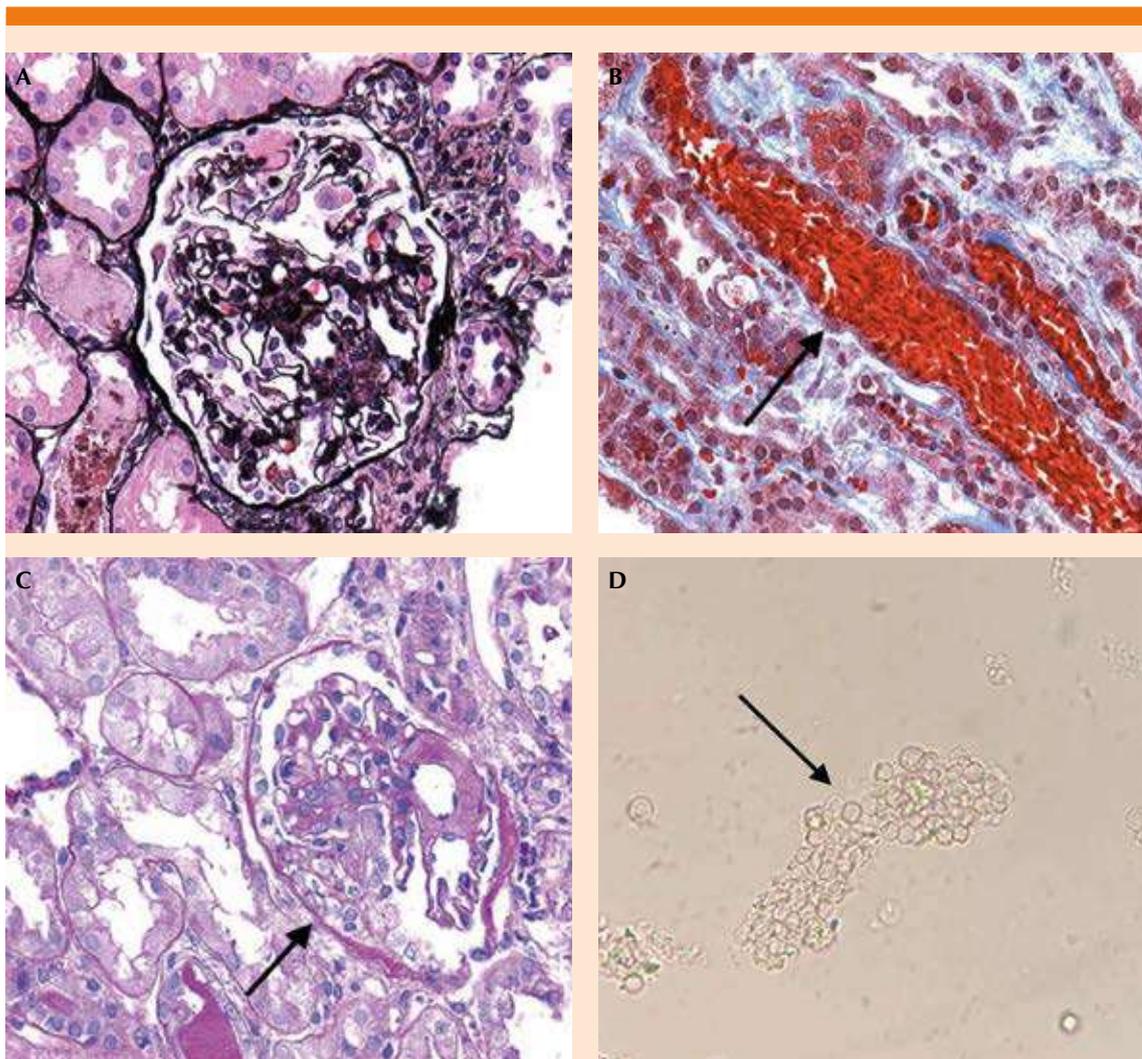


Figura 1. Datos de actividad por vasculitis renal. **A y C.** Semilunas celulares glomerulares (proliferación extracapilar) en diferentes tinciones (hematoxilina y eosina y metamina de plata). **B y D.** Correlación de sedimento urinario con el hallazgo histopatológico (cilindro eritrocitario).

El diagnóstico y pronóstico se establecen mediante biopsia renal percutánea. Existe una clasificación con cuatro tipos de lesiones glomerulares: focal, crescénica, mixta y esclerótica. La focal tiene mejor pronóstico renal y la esclerótica el peor desenlace.²⁰

Diagnóstico

Con la sospecha de la enfermedad se solicitan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, específicamente p-ANCAS, que evidencian un patrón de fluorescencia perinuclear, por expresión de

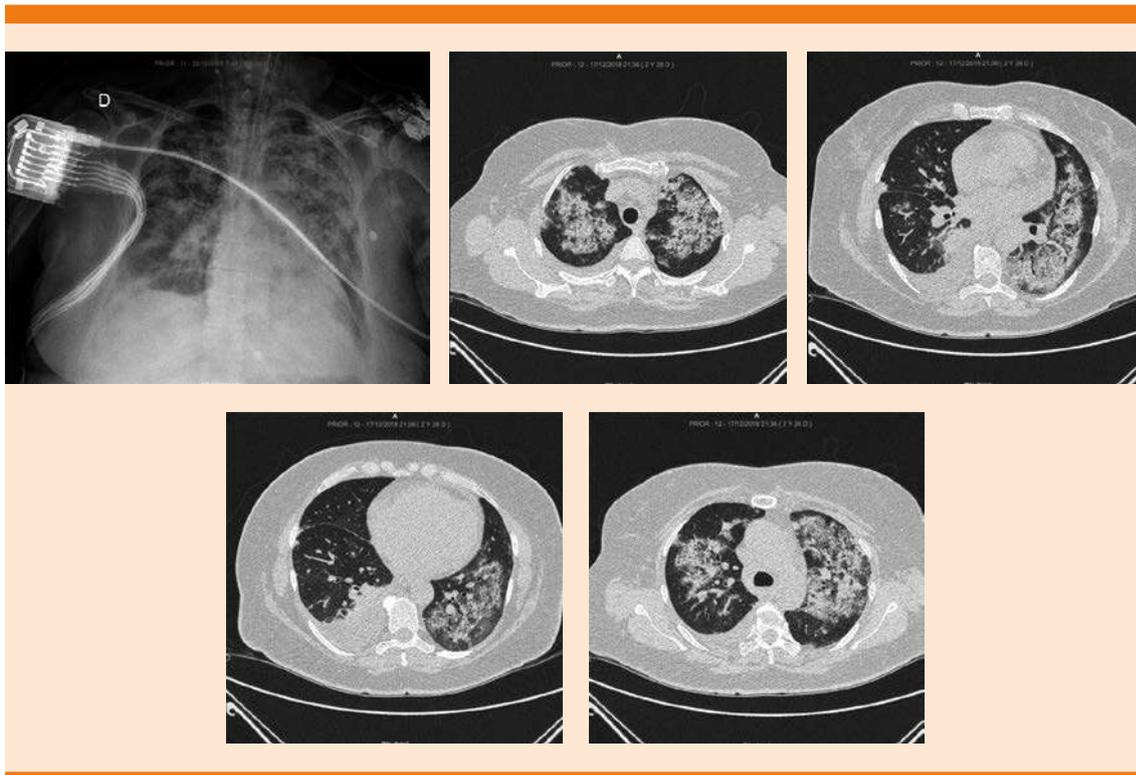


Figura 2. Imagen tomográfica en vidrio despolido y engrosamiento septal conocido como *empedrado loco*.

Cuadro 1. Causas de hemorragia alveolar difusa

Vasculitis asociada con ANCA	Síndrome pulmón-riñón	Autoinmunitaria	Efecto de drogas	Hemosiderosis pulmonar idiopática
Granulomatosis con poliangeítis. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Poliangeítis microscópica	Enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular. Afección de tejido conectivo (lupus). Nefropatía IgA. Poliangeítis Microscópica*	Lupus.** Síndrome antifosfolipídico. Artritis reumatoide. Afección mixta del tejido conectivo. Polimiositis y dermatomiositis	Anticoagulantes. Drogas que inducen trombocitopenia. Cocaína	Rara

* Es la causa más común de síndrome pulmón-riñón asociada con ANCA.

** Es la causa más frecuente de capilaritis asociada con enfermedad autoinmunitaria.

mieloperoxidasa, mientras que los anticuerpos proteinasa 3 (PR3) tienen distribución en el citoplasma.

Aunque los pacientes con mieloperoxidasa o PR3 comparten ciertas manifestaciones, tienen ciertas diferencias clínicas y de pronóstico. Los pacientes con mieloperoxidasa tienden a tener edades mayores (60-80 vs 50-70 años), ausencia de inflamación granulomatosa, la afectación de las vías aéreas superiores es poco frecuente y tienen peor pronóstico en la supervivencia.⁸

Cuadro 2.

El 75% de los PR3 se asocia con granulomatosis con polivascularitis, mientras que un 60% de la mieloperoxidasa se asocia con poliangeítis microscópica. Asimismo, estos anticuerpos no son exclusivos para establecer el diagnóstico de vasculitis. Éstos pueden encontrarse en infecciones crónicas y otras afecciones: endocarditis, tuberculosis, VIH, hepatitis C, lupus eritematoso sistémico, levamisol y bartonellosis. La coexistencia de mieloperoxidasa

y PR3 debe levantar la sospecha de vasculitis por alguna droga.^{8,13,21}

Además, las vasculitis ANCA positivas pueden tener conjuntamente anticuerpos contra la membrana basal glomerular. Del 5 al 14% de los pacientes ANCA positivos (mieloperoxidasa > PR3) tienen anticuerpos antimembrana basal glomerular.⁸ Se piensa que esta asociación es por destrucción de la membrana basal glomerular secundario a la actividad ANCA, exponiendo antígenos de la membrana, que posteriormente generarán anticuerpos antimembrana basal glomerular. Estos pacientes tienen peor pronóstico.²²

Tratamiento

El tratamiento de la vasculitis puede dividirse en dos fases: inducción y mantenimiento. Los fármacos que se prescriben en la fase de inducción son: esteroides (metilprednisolona, prednisona), ciclofosfamida, rituximab y en algunos casos recambio plasmático o plasmaféresis y micofenolato. En la fase de mantenimiento se incluyen

Cuadro 2. Cuadro comparativo entre proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa

Características clínicas	PR3	Mieloperoxidasa
Edad (años)	50-70	60-80
Geografía	Norteamérica, norte de Europa	Sur de Europa, Asia
Alelos genéticos	HLA-DP, PRTN3, SERPINA1	HLA-DQ
Enfermedad	Vasculitis necrotizante, inflamación granulomatosa	Vasculitis necrotizante, ausencia de granulomas
Renal	Manifestación muy aguda	Daño más crónico en biopsia, curso indolente
Respiratorio	Más común, cavitaciones, enfermedad central de la vía aérea superior	Menos común, puede cursar con fibrosis pulmonar y neumonía intersticial
Vía aérea superior	Más común, lesiones destructivas	Raro
Pronóstico	Enfermedad con tendencia a ser resistente	Peor pronóstico a largo plazo por daño crónico
Recaídas	Mayor	Menor
Tratamiento	Pueden tener mejor respuesta a rituximab que a ciclofosfamida	Misma respuesta a rituximab y a ciclofosfamida

Obtenido de: Duvuru G, Ashley J. ANCA associated vasculitis: Cureus 2019; 11 (12): e6367. doi: 10.7759/cureus.6367.



esteroides, azatioprina y rituximab. En esta revisión, solamente se abordará la evidencia que existe en la fase de inducción.

En la inducción, los esteroides pueden prescribirse en bolos de metilprednisolona de 500-1000 mg al día durante 3 días, posteriormente continuar con prednisona 60-80 mg al día durante 2 a 4 semanas con descenso gradual a los seis meses. El tratamiento con esteroides no es inocuo, ya que se han observado efectos adversos a largo plazo (infecciones, síndrome de Cushing, debilidad muscular, alteraciones psiquiátricas), por lo que se ha puesto como interrogante la velocidad de suspensión del fármaco. En los análisis de PEXIVAS, estudio controlado con distribución al azar que incluyó pacientes con vasculitis severa con hemorragia alveolar, actividad renal con tasa de filtrado glomerular estimada $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (o ambas), se comparó el esquema corto vs tradicional de esteroides con el fin de disminuir efectos adversos, sin afectar desenlaces en mortalidad o riesgo a enfermedad renal crónica terminal a seguimiento de 2.9 años. El esquema corto de esteroides no fue inferior al esquema tradicional en mortalidad y enfermedad renal crónica, además, en el primer año se observó menor riesgo a infecciones comparado con el esquema de esteroides estándar.²³ Es coadyuvante en la inducción con ciclofosfamida, rituximab o mofetil micofenolato.

La ciclofosfamida cuenta con respuesta del 90%. Esto fue descrito en CYCLOPS, que comparó la administración de ciclofosfamida oral vs ciclofosfamida IV más esteroide. El esquema vía oral fue de 2 mg/kg al día, el IV de 15 mg/kg bisemanal o cada tres semanas durante 3 a 6 meses. No hubo diferencias entre ambos grupos, no obstante, la dosis acumulada fue mayor en la vía oral (16 vs 8 gramos).²⁴ En un estudio de seguimiento retrospectivo se ha observado que tienen menos recaídas cuando se administra vía

oral vs IV (probablemente por dosis acumulada); sin embargo, no hubo diferencia en supervivencia renal.²⁵

En los últimos nueve años, se probó como fármaco inductor rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra las células B (CD 20). La respuesta que se obtuvo de los estudios RAVE y RITUXVAS fue un fármaco no inferior a ciclofosfamida. El estudio RAVE incluyó pacientes con índice de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS/WG) mayor a 3 y creatinina menor de 4 mg/dL, PR3 o mieloperoxidasa ANCA positivos, mientras que RITUXVAS incluyó pacientes con vasculitis severa definida por insuficiencia renal o insuficiencia vital a otro órgano, creatinina sérica mayor a 5.6 mg/dL, en este último se administró rituximab más ciclofosfamida. En el subanálisis del estudio RAVE rituximab fue superior a ciclofosfamida en pacientes con recaída. La dosis recomendada es un esquema de 375 mg/m² cada 7 días durante 4 semanas. En pacientes con dosis acumulada alta de ciclofosfamida o intolerancia al fármaco, es una buena alternativa para inducción. Por otro lado, no hay una recomendación establecida cuando el paciente requiere plasmaféresis para su administración.^{26,27}

El mofetil micofenolato ha demostrado eficacia en algunos estudios como fármaco inductor en vasculitis no graves. Jones y su grupo²⁸ realizaron el estudio más grande con mofetil micofenolato que demostró que el medicamento no es inferior a ciclofosfamida en pacientes adultos y pediátricos con vasculitis ANCA mieloperoxidasa o PR3 positivo no graves. La dosis administrada en población adulta fue de 2 g al día, con incremento a 3 g al día de acuerdo con tolerancia del medicamento hasta las 4 semanas. Sin embargo, se observaron más recaídas en el seguimiento posterior a la inducción en el grupo de mofetil micofenolato. En el análisis *post hoc* encontraron que el grupo que tenía

más recaídas fue el PR3 sin diferencias con la mieloperoxidasa. Por otro lado, en pacientes que tenían recaída no grave de acuerdo con EULAR, se ha comparado en la reinducción ciclofosfamida oral contra mofetil micofenolato en vasculitis ANCA PR3-mieloperoxidasa positivo. Se observó que el tiempo en mantener remisión con mofetil micofenolato fue inferior al tiempo con ciclofosfamida, pero no fue estadísticamente significativo. En este estudio la mayoría de los pacientes fueron PR3, tenían mayor daño y actividad previa a la reinducción, la duración en remisión fue menor en el grupo que recibió mofetil micofenolato. Al final, se propone administrar mofetil micofenolato para inducción en pacientes con vasculitis no grave ANCA mieloperoxidasa positivo para disminuir la probabilidad de recaída, aunque falta más evidencia contundente en este subgrupo para dar esta recomendación sólidamente.²⁹

La plasmaféresis clásicamente ha tenido su indicación en pacientes con vasculitis ANCA grave, coadyuvante en la inducción con ciclofosfamida o rituximab más esteroide. El estudio MEPEX mostró en pacientes con vasculitis grave, mejoría en la supervivencia renal al año, pero a mayor seguimiento (mediana 4 años) no demostró diferencia en mortalidad y riesgo de enfermedad renal crónica terminal.³⁰ México cuenta con un análisis unicéntrico retrospectivo del uso de plasmaféresis contra tratamiento estándar (ciclofosfamida más esteroides). Las diferencias poblacionales fueron que los pacientes que estaban en plasmaféresis requerían más terapia de soporte renal, inducción con bolos de metilprednisolona, tenían hemorragia alveolar y eran PR3 positivos. Al año de seguimiento, no hubo diferencias en no ser dependiente de terapia dialítica, mejoría en TFGe y supervivencia. Solamente la dosis acumulada de ciclofosfamida fue menor en el grupo de plasmaféresis vs convencional (11 vs 34 gramos).³¹ El estudio PEXIVAS ha podido

aclarar mejor los desenlaces en vasculitis grave por su metodología y el seguimiento dado a los pacientes por 2.9 años en indicar o no la plasmaféresis como tratamiento coadyuvante. Los criterios de inclusión fueron pacientes con vasculitis grave y TFGe < 50 mL/min/1.73m². El desenlace primario fue mortalidad por cualquier causa o necesidad de terapia sustitutiva renal a pesar del tratamiento de inducción. En el seguimiento no hubo diferencia en el desenlace primario. No obstante, cabe destacar ciertos puntos del estudio. No requirió biopsia renal para ingresar al estudio. Podría quedar la duda si los pacientes que no tenían un grado de cronicidad importante en la biopsia pudieran tener beneficio de la plasmaféresis. Por otro lado, nos aclara que al tener una TFGe ya disminuida con cronicidad importante no valdría la pena indicarla como coadyuvante. Además, en el subanálisis del estudio, los pacientes con hemorragia alveolar (no grave y grave definida como saturación menor al 85% al aire ambiente o con apoyo ventilatorio) tuvieron tendencia de probable beneficio con la plasmaféresis. Debe considerarse la coexistencia de vasculitis con antimembrana basal glomerular, en esta última enfermedad, existe evidencia de beneficio con plasmaféresis como tratamiento coadyuvante.^{32,33} En conclusión, la indicación es en vasculitis grave y antimembrana basal glomerular, vasculitis grave con hemorragia alveolar y probablemente en los pacientes con biopsia renal que no muestren datos de cronicidad.

Como parte de la terapia experimental se encuentra el avacopan, un inhibidor de C5a de la vía alterna del complemento. En estudio fase 2, se administró con la finalidad de reducir la dosis de esteroide en la inducción. El esquema utilizado fue avacopan 30 mg cada 12 horas, prednisona 20 mg, ciclofosfamida o rituximab, vs avacopan 30 mg cada 12 horas, sin esteroide, ciclofosfamida o rituximab, vs prednisona 60 mg, rituximab o ciclofosfamida. A las 12 semanas



ambos brazos de avacopan fueron no inferiores a la inducción estándar.³⁴ Es una terapia alentadora que probablemente podrá disminuir los efectos adversos a largo plazo de los esteroides.

Oxigenación por membrana extracorpórea

Cuando se producen alteraciones en la perfusión o el intercambio de gases, o no pueden curarse con tratamientos convencionales, puede iniciarse tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea, terapia que tiene indicaciones puntuales: hipoxemia severa con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de menos de 100 mmHg a pesar de la configuración óptima del ventilador o un gradiente arterial alveolar de más de 600 mmHg en ausencia de edema pulmonar cardiogénico o hipercapnia con pH de menos de 7.20; está contraindicado en casos de enfermedad respiratoria o cardíaca irreversible, en pacientes mayores de 65 años o en pacientes que han sido ventilados mecánicamente por más de 7 días, aunque debe analizarse cada caso.^{35,36}

El tratamiento con ECMO representa un verdadero reto terapéutico en pacientes con hemorragia alveolar difusa, ya que el circuito del ECMO necesita anticoagulación por el alto riesgo de trombosis intraluminal en el circuito; al mismo tiempo, la enfermedad tiene alto riesgo de producir síndromes hemorrágicos a la vez que un estado de procoagulación sistémica, trombocitopenia y respuesta inflamatoria sistémica, por lo que en estos pacientes se ha optado por manejar esta terapia sin infusión de heparina, solamente con heparina impregnada en los circuitos del sistema ECMO y los filtros con trillium, a pesar de esto el riesgo de coagulación del sistema no se vio afectado, según se reporta en pequeñas series de casos. También hay reportes de casos que han manejado a pacientes con hemorragia alveolar difusa con ECMO y anticoagulación con heparina no fraccionada, sin reportarse episodios de hemorragia significativa.³⁷

CONCLUSIONES

La vasculitis es una enfermedad autoinmunitaria con afección multisistémica que puede convertirse en una urgencia médica real que puede poner en peligro la vida del paciente, como el caso comunicado. Entre sus manifestaciones clínicas más graves están la hemorragia alveolar difusa concomitante con deterioro rápidamente progresivo de la función renal. Se requiere mínima sospecha clínica para el diagnóstico con exámenes paraclínicos de acuerdo con la manifestación de la enfermedad en el paciente, siendo necesaria una tomografía computada más broncoscopia con lavado bronquioalveolar ante la sospecha de hemorragia alveolar difusa, biopsia renal en caso de afectación de este órgano y sedimento urinario (o ambos estudios).³⁸ Actualmente existe tratamiento médico que permite obtener una adecuada respuesta clínica. Además, se están desarrollando nuevas terapias para mejorar los desenlaces clínicos y disminuir los efectos adversos asociados con el tratamiento. El manejo de este padecimiento requiere un equipo multidisciplinario para lograr el mejor pronóstico.

REFERENCIAS

1. Arman F, Barsoum M, Selamet U, Shakeri H, Wassef O, Mikhail M. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, update on molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 313-319. doi: 10.2147/IJNRD.S162071.
2. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (1): 71-79. doi: 10.1093/rheumatology/kev286.
3. Jennette J, Falk R. Necrotizing arteritis and small vessel vasculitis. *Autoimmune Dis* 2007: 899-920.
4. Lazarus B, John GT, O'Callaghan C, Ranganathan D. Recent advances in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Indian J Nephrol* 2016; 26 (2): 86-96. doi: 10.4103/0971-4065.171225.
5. Watts RA, Lane S, Scott G. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (2): 191-207. doi: 10.1016/j.berh.2004.11.006.

6. Pendergraft WF, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26 (1): 42-49. doi: 10.1097/BOR.0000000000000014.
7. Tsuchiya N. Genetics of microscopic polyangiitis in the Japanese population. *Ann Vasc Dis* 2012; 5 (3): 289-295. doi: 10.3400/avd.ra.12.00062.
8. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 75 (1): 124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
9. Predecki M, Pusey CD. Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1113. doi: 10.12688/f1000research.14626.1
10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116 (6): 488-498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98 (1): 76-85. doi: 10.7326/0003-4819-98-1-76.
12. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (12): 812-819. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.009.
13. Poon SH, Baliog CR, Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of cocaine-levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41 (3): 434-444. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.009.
14. Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbott GF, Shepard JA, Sharma A. Diffuse pulmonary hemorrhage: Clues to the diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014; 43 (3): 128-139. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.002.
15. Guérin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med* 2015; 41 (6): 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-014-3608-x.
16. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137 (5): 1164-1171. doi: 10.1378/chest.08-2084.
17. Albelda SM, Geftter WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: A review and classification. *Radiology* 1985; 154 (2): 289-297. doi: 10.1148/radiology.154.2.3155569.
18. Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, Ramírez J. When to suspect pulmonary vasculitis: Radiologic and clinical clues. *Radiographics* 2010; 30 (1): 33-53. doi: 10.1148/rg.301095103.
19. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (1): 48-57. doi: 10.1513/pats.200511-120JH.
20. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1628-1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477.
21. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, De Ramón-Garrido E, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. Clin Exp Rheumatol* 16 (5): 541-6.
22. Omotoso BA, Cathro HP, Balogun R. Crescentic glomerulonephritis with dual positive anti-GBM and C-ANCA/PR3 antibodies. *Clin Nephrol Case Stud* 2016; 4: 5-10.2016. doi: 10.5414/CNCS108666.
23. De Groot K, Harper L, Jayne D, Flores-Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
24. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 955-960. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477.
25. Jones RB, Cohen-Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
26. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
27. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (3): 399-405. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214245.
28. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14 (7): 1021-1028. doi: 10.2215/CJN.11801018.
29. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180-2188. doi: 10.1681/ASN.2007010090.
30. Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A. Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality. *J Clin Apher* 2016; 31 (5): 411-418. doi: 10.1002/jca.21415.



31. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
32. Derebail VK, Falk RJ. ANCA-Associated vasculitis-refining therapy with plasma exchange and glucocorticoids. *N Engl J Med* 2020; 382 (7): 671-673. doi: 10.1056/NEJMe1917490.
33. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (9): 2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179.
34. Rawal G, Kumar R, Yadav S. ECMO rescue therapy in diffuse alveolar haemorrhage: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (6): OD10-1.. doi: 10.7860/JCDR/2016/20649.7969.
35. Choi GH, Kang M. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in diffuse alveolar hemorrhage secondary to systemic lupus erythematosus. *Korean J Crit Care Med* 2016; 31 (4): 364-368. DOI: <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00451>
36. Abrams D, Agerstrand CL, Biscotti M, Burkart KM, Bacchetta M, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in the management of diffuse alveolar hemorrhage. *ASAIO J* 2015; 61 (2): 216-218. doi: 10.1097/MAT.000000000000183.
37. Quintana LF, Perez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, Jayne D. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (9): 1764-1769. doi: 10.1093/ndt/gfu084.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.7045>

Hepatitis tóxica como manifestación de la intoxicación por dióxido de cloro como uso profiláctico contra la infección por el virus SARS-CoV-2

Toxic hepatitis as manifestation of intoxication due to chlorine dioxide as prophylactic use against infection due to virus SARS-CoV-2.

Heriberto Martínez-Camacho,¹ Lorena Morfín,² Arabela Brito,² Brandon Cruz²

Resumen

ANTECEDENTES: En el marco de la pandemia por COVID-19 algunos productos milagro han salido a flote como parte de la terapéutica de la enfermedad, uno de ellos ha sido el dióxido de cloro y sus derivados. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) y la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) han elaborado y emitido comunicados alertando sobre la falta de evidencia científica en relación con su eficacia en la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 y sobre los riesgos para la salud humana.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 62 años, quien manifestó un cuadro de tres semanas de evolución con dolor tipo cólico mesogástrico e ictericia generalizada, asociado con la ingesta de dióxido de cloro durante los tres meses previos. Las pruebas de función hepática revelaron: AST: 2316 U/L, ALT: 1449 U/L, FA: 531.2 U/L, BBT: 25.41 mg/dL, BBD: 14.42 mg/dL, BBI: 10.91 mg/dL; el ultrasonido de hígado reportó hepatopatía degenerativa. La biopsia hepática tuvo reporte anatomopatológico compatible con hepatitis tóxica “medicamentosa”.

CONCLUSIONES: El dióxido de cloro pertenece a una lista de productos que se han promovido sin sustento científico como agentes profilácticos o terapéuticos para el manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2; sin embargo, se ha documentado en ésta y otras publicaciones la ausencia de pruebas de su utilidad y la aparición de efectos adversos, como toxicidad hepática; por lo que se recomienda evitar su administración.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis tóxica medicamentosa; dióxido de cloro; SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia.

Abstract

BACKGROUND: In the framework of the COVID-19 pandemic, some miracle products have emerged as part of the disease therapy, one of them has been chlorine dioxide and its derivatives. The Pan American Health Organization (PAHO), the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) have prepared and issued statements warning about the lack of scientific evidence in relation to its efficacy in disease caused by SARS-CoV-2 and on risks to human health.

CLINICAL CASE: A 62-year-old female, with a previous history of jaundice not studied. She presented a 3-week evolution with mesogastric colic pain and generalized jaundice, associated with the ingestion of chlorine dioxide during the 3 previous months. Liver function tests: TGO: 2316 U/L, TGP: 1449 U/L, FA: 531.2 U/L, BBT: 10.41 mg/dL, BBD: 7.14 mg/dL, BBI: 3.27 mg/dL; liver ultrasound reported degenerative liver disease. Liver biopsy was compatible with toxic “drug” hepatitis.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Residente de Medicina Interna. Hospital Regional de Morelia, ISSSTE, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 9 de noviembre 2021

Aceptado: 18 de enero 2022

Correspondencia

Heriberto Augusto Martínez Camacho
heri66med@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Camacho H, Morfín L, Brito A, Cruz B. Hepatitis tóxica como manifestación de la intoxicación por dióxido de cloro como uso profiláctico contra la infección por el virus SARS-CoV-2. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1132-1135.



CONCLUSIONS: Chlorine dioxide belongs to a list of products that have been promoted without scientific support as prophylactic or therapeutic agents for the management of SARS-CoV-2 disease; however, the absence of evidence on its usefulness and the development of adverse effects, such as liver toxicity, have been documented in this and other publications; thus, it is recommended to avoid its administration.

KEYWORDS: Chemical and drug induced liver injury; Chlorine dioxide; SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic.

ANTECEDENTES

En el marco de la pandemia por COVID-19 algunos productos milagro han salido a flote como parte de la terapéutica de la enfermedad, uno de ellos ha sido el dióxido de cloro y sus derivados. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) y la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) han elaborado y emitido comunicados alertando sobre la falta de evidencia científica en relación con su eficacia en la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 y sobre los riesgos para la salud humana. La cloración conduce a la formación de ciertos subproductos. Estos subproductos son genotóxicos, cancerígenos y mutagénicos. Algunas de las reacciones adversas graves reportadas tras la ingesta de dióxido de cloro son: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea severos que pueden llevar a deshidratación e irritación de la mucosa digestiva con riesgo de perforación esofágica, hipotensión arterial y desequilibrios hidroelectrolíticos, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal, anuria, anemia hemolítica aguda con requerimiento de transfusión, prolongación del intervalo QT con riesgo de arritmias e insuficiencia respiratoria

secundaria a metahemoglobinemia. Con base en la bibliografía consultada, se ha estimado que la dosis letal media (DL50) por vía oral es de 94 mg/kg de peso, por lo que se lo considera una sustancia moderadamente tóxica y peligrosa.

Se comunica un caso de hepatitis tóxica (medicamentosa) inducida por el consumo de dióxido de cloro.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años, con antecedente de cuadro de ictericia previo no estudiado en diciembre de 2020. Sin otros antecedentes relevantes para el padecimiento actual. Ingresó al servicio de Medicina Interna de nuestro hospital en abril de 2021 por padecer un cuadro de tres semanas de evolución de distensión abdominal, dolor tipo cólico mesogástrico, evacuaciones diarreicas, ictericia generalizada y coluria, asociado con la ingesta de 10 mL de dióxido de cloro disueltos en 1 L de agua, bebiendo 100 mL cada hora, durante los tres meses previos.

Se solicitaron estudios de laboratorio, donde destacó alteración de las pruebas de función

hepática: AST: 2316 U/L, ALT: 1449 U/L, FA: 531.2 U/L, BBT: 10.41 mg/dL, BBD: 7.14 mg/dL, BBI: 3.27 mg/dL; por lo que se le indicó internamiento, mismo que no aceptó; 17 días después acudió al hospital por persistencia de los síntomas, fue ingresada a hospitalización con ictericia mucotegumentaria generalizada significativa, bradilalia, bradipsiquia, ascitis moderada, red venosa colateral apenas visible, puntos rubíes en el abdomen, eritema palmar y plantar. Bioquímicamente con elevación de bilirrubinas, respecto a los estudios de laboratorio previos se encontró: BBT: 25.41 mg/dL, BBD: 14.42 mg/dL, BBI: 10.91 mg/dL.

Se hizo escrutinio de enfermedad hepática crónica por el antecedente de ictericia no estudiada y sospecha de enfermedad autoinmunitaria. Se reportaron autoanticuerpos negativos (anticuerpos antimúsculo liso negativo, antimitocondrial negativo) y el escrutinio de la enfermedad hepática por virus hepatótrofos fue negativo; el ultrasonido hepático reportó hígado con bordes lobulados de parénquima heterogéneo con aspecto micronodular difuso, sugerente de hepatopatía degenerativa. Por tales hallazgos se decidió hacer biopsia guiada por ultrasonido para valorar estado de fibrosis y necroinflamación; obteniendo un reporte anatomopatológico de colestasis intrahepática con pérdida y daño de los ductos, fibrosis moderada, esteatosis microvesicular, infiltrado inflamatorio linfocitario y eosinofílico compatible con hepatitis tóxica "medicamentosa". **Figura 1**

La paciente egresó después de 17 días de hospitalización, con mejoría clínica y de parámetros de inflamación y función hepática: GGT: 44, TGP: 95, TGO: 174, FA: 74; sin embargo persistió con elevación importante de bilirrubinas: BBT: 17.12, BBD: 7.93, BBI: 9.19.

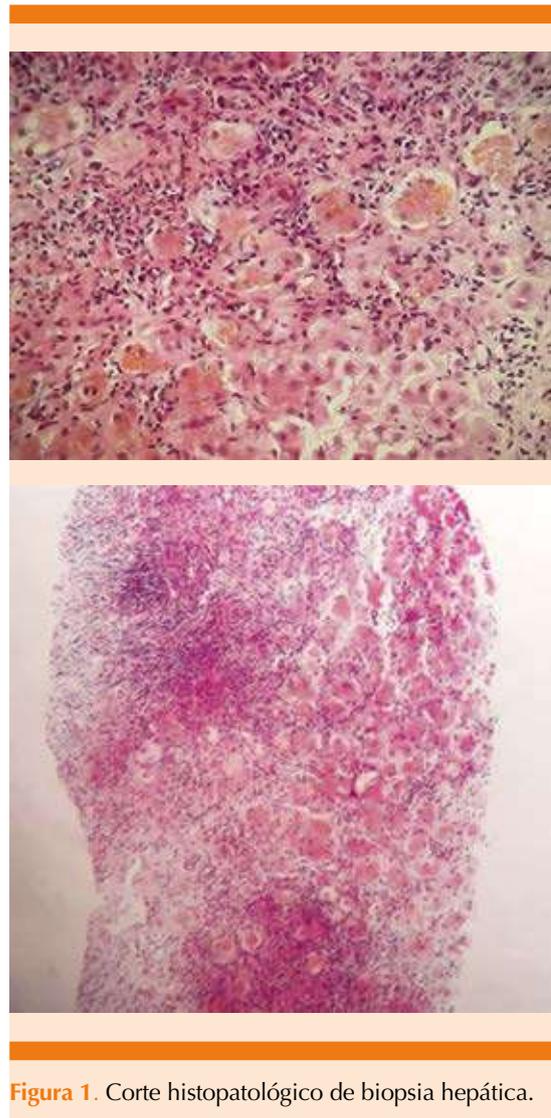


Figura 1. Corte histopatológico de biopsia hepática.

CONCLUSIONES

El dióxido de cloro pertenece a la lista de productos que se han promovido sin sustento científico como agentes profilácticos o terapéuticos para el manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2; al contrario, con el fin de ampliar el conocimiento con base en evidencia científica y proteger la salud de la población, se ha documentado



en esta y otras publicaciones la ausencia de pruebas de su utilidad y la aparición de efectos adversos, como toxicidad hepática; recomendando finalmente evitar su consumo y seguir recomendaciones emitidas a nivel internacional por las distintas autoridades sanitarias, además de alentar a la comunidad científica a continuar la investigación acerca de este cuadro y definir con más claridad su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu RJ, Ren AN. Six patients with chlorine dioxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2016; 34 (12): 937-938. doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-9391.2016.12.015.
2. Cui SB. Investigation on an accident of chlorine dioxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2005; 23 (6): 483.
3. Govindaraj Dev Kumar. Biocides and novel antimicrobial agents for the mitigation of coronaviruses. *Front Microbiol* 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01351>.
4. Srivastav AL, Patel N, Chaudhary VK. Disinfection by-products in drinking water: Occurrence, toxicity and abatement. *Environ Pollut* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115474>.
5. Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCulley L. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin Toxicol* 2021; 59 (5): 448-449. doi: 10.1080/15563650.2020.1818767.
6. Kali S, Khan M, Ghaffar MS, Rasheed S, Waseem A, Iqbal MM, Bilal Khan Niazi M, Zafar MI. Occurrence, influencing factors, toxicity, regulations, and abatement approaches for disinfection by-products in chlorinated drinking water: A comprehensive review. *Environ Pollut* 2021; 281: 116950. doi: 10.1016/j.envpol.2021.116950.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.7674>

Carta al editor en relación con *El triage como herramienta de priorización en los servicios de urgencias*

Letter to the editor related to *Triage as prioritization tool at emergency services.*

Guillermo Murillo-Godínez

Estimado Editor:

En el artículo: Herrera-Almanza L, Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Hernández-Restrepo F, Thowinson-Hernández MC, Coronado-Magalhães G, Cuartas-Agudelo YS, Martínez-Sánchez LM. El *trriage* como herramienta de priorización en los servicios de urgencias. Med Int Mex 2022; 38 (2): 322-334, los términos *trriage* y *triaje* son usados sesenta y cinco y ocho veces, respectivamente, indistintamente e, incluso, en una ocasión se utiliza el término *trriages*. Los términos *trriage* y *triaje* son definidos como un sistema de clasificación médica de pacientes según su estado de salud orientada a su posibilidad de supervivencia.

El francés Dominique-Jean Larrey (1766-1842), cirujano castrense, en 1792, con el estallido de la primera de las llamadas “guerras napoleónicas”, se incorporó como médico de oficiales al ejército francés del Rin, en donde por las circunstancias, introdujo dos innovaciones: diseñó el primer servicio de *ambulances volantes* (ambulancias volantes) para que el personal sanitario, pudiera acompañar a la vanguardia del ejército y asistir *in situ* a los heridos, así como para la rápida, cómoda y eficiente evacuación de éstos hasta el hospital de campaña, poniendo en marcha dicho servicio durante la batalla de Aboukir, en 1804;^{1,2} por otro lado, Larrey estableció un orden de prioridad en función de criterios estrictamente médicos y militares, para dar preferencia a los

Medicina Interna. Práctica privada.

Recibido: 12 de abril 2022

Aceptado: 18 de abril 2022

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:

Murillo-Godínez G. Carta al editor en relación con *El triage como herramienta de priorización en los servicios de urgencias*. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1136-1137.



pacientes menos graves, que podían ser devueltos rápidamente al frente; en francés llamaron *triage* (selección) a este sistema de clasificar a los heridos por orden de prioridad.^{1,3} La Real Academia Española (RAE) admite el verbo ‘*triar*’, desde 1899, con el mismo sentido del francés *trier* (escoger, seleccionar, separar, entresacar, clasificar), así como su sustantivo derivado ‘*tría*’. El término *triage* es posible traducirlo al español por vocablos tales como clasificación, priorización o prevaloración;^{1,3} si se opta por conservar el término no traducido, dado que la RAE lo admitió en 2014,¹ debe escribirse como *triaje*, ya que por una norma de la ortografía española, de 1844, “Las sílabas ge, gi solo se han de escribir con esta letra en las voces que notoriamente lo tienen en su origen (por ejemplo, ingenio, agilidad), en los demás casos se usará siempre la j”; o sea, que solo se escribe con g si esta letra estaba ya presente en el latín. Dado que la terminación francesa -age deriva en realidad de la terminación latina -aticus, en español se pasa a escribirla con j (por ejemplo, las formas francesas *apprentissage*, *cerclage*, *dopage*, *drainage*, *garage*, *langage*, *massage*,

sauvage, *sondage*, *tatouage*, *bandage*, *voyage* se escriben en español *aprendizaje*, *cerclaje*, *dopaje*, *drenaje*, *garaje*, *lenguaje*, *masaje*, *salvaje*, *sondaje*, *tatuaje*, *vendaje*, *viaje*).⁴ En la actualización 2021 del diccionario de la RAE el término *triaje* tiene dos acepciones médicas: “clasificación de los pacientes según el tipo y gravedad de su dolencia o lesión, para establecer el orden y el lugar en que deben ser atendidos”, y “lugar donde se realiza el *triaje*”.⁵

REFERENCIAS

1. Navarro F. *Triaje*. El Laboratorio del Lenguaje 2020 jun. 7 (disponible en: <https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/triaje.html>) (consultado el 12-04-2022).
2. Álvarez CR. Organización de una unidad de cuidados intensivos, en: *Diagnóstico y tratamiento del enfermo en estado crítico*. Salvat Editores, México, 1977: 27-29.
3. Navarro F. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2005: 1024 (ítem: *triaje*).
4. Navarro F. (fernando.a.navarro@telefonica.net), comunicación personal, 2022 abr. 12.
5. Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española* (<https://dle.rae.es/triaje?m=form>) (consultado el 12-04-2022).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Manuel Ramiro H.

Chavolla R, Fajardo G
Terapéutica en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Santacruz J, Mazón J
Terapéutica en Medicina Familiar
Limón A
Terapéutica en Pediatría
Nieto Editores. México 2022

Los tres libros forman parte de la colección *Terapéutica en...*, que la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina ha venido publicando y de la que ya existen 19 títulos editados y distribuidos.

El libro de ORL de Chavolla y Fajardo es un magnífico libro que revisa de manera profunda y extensa el temario del PUEM, de la especialidad; los libros están pensados para servir de apoyo en los cursos de las especialidades médicas. Con su capacidad y liderazgo Chavolla y Fajardo lograron convocar a un distinguido grupo de otorrinos, muchos de ellos profesores del posgrado o que lo han sido anteriormente, con lo que consiguieron un libro balanceado, profundo, que además de revisar la terapéutica tiene consideraciones valiosas sobre la fisiopatología y el diagnóstico de las enfermedades que se revisan. Me parece que será un libro muy útil para el fin que se destina, los cursos de especialización, pero creo que puede resultar de gran utilidad en los cursos de pregrado y también como un instrumento de actualización continua para los especialistas en ejercicio y de consulta en médicos que practican otras especialidades.

El libro de Medicina Familiar tiene varias características que lo hacen innovador, diferente y probablemente muy útil. En México no existen textos de Medicina Familiar y aunque la labor del médico familiar no se reduce al tratamiento

de algunas enfermedades, sino que incluye otros aspectos sociales y preventivos muy importantes, es de su responsabilidad la atención en el primer nivel de muchos problemas que, por cierto, muchos de ellos tienen gran impacto en la morbilidad y mortalidad y que su manejo adecuado en el primer nivel de atención puede resultar fundamental; tal es el caso de la diabetes, la hipertensión arterial o los cuidados prenatales. Santacruz y Mazón conjuntaron a un distinguido grupo de médicos familiares, todos ellos involucrados en la enseñanza de la especialidad, muchos en la UNAM, pero también en otras instituciones educativas. Nos parece que el libro resultará fundamental para los residentes de la especialidad, pero también para los médicos en ejercicio; por otro lado, nos muestra la extensión y la profundidad de los problemas nosológicos que la especialidad tiene.

La Dra. Limón escribe un libro de Pediatría auténticamente novedoso e innovador, aunque trata algunos de los problemas clásicos que abordan los libros de pediatría, lo hace con los que resultan especialmente graves o frecuentes; pero además toca y trata problemas que para el pediatra en formación, o incluso para el que ya está en ejercicio, resultarán muy útiles, tal es el caso de los problemas genéticos, el enfoque pediátrico práctico de los problemas reumatológicos e, incluso, el novedoso síndrome inflamatorio por COVID-19.

La industria editorial se ha visto paralizada por la pandemia, primero por las consecuencias económicas, pero también por el aislamiento que ha impedido reunirse para realizar libros, pero también para venderlos. Nosotros conseguimos que estos libros estuvieran patrocinados íntegramente, el primero, el de ORL por Nieto Editores que también lo editó y los otros dos



por la organización del Concurso Nacional de Residencias Médicas que, si bien se dedica a premiar anualmente trabajos de los residentes, en esta ocasión amplió su marco de acción. Una ventaja adicional a los tres libros es que se puede acceder a ellos gratuitamente a través de la liga bibliotecamedica.mx.

Halabe J, Robledo Z, Fajardo G
Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes
Editorial Médica Panamericana. México 2022

Durante la fase más grave de la pandemia, se empezó a percibir que algunos pacientes que sobrevivían tenían algunas manifestaciones o secuelas. Inicialmente se reportaron como casos anecdóticos, pero pronto se inició su estudio sistematizado. Halabe, Robledo y Fajardo consiguieron reunir a un grupo distinguido de profesionales dedicados a atender pacientes con COVID-19 y que percibiendo el síndrome pos-COVID-19, se dedicaron a estudiarlo y tratar pacientes que lo padecían. El libro está dividido en las afecciones por aparatos y sistemas. Un capítulo introductorio con respecto a las narrativas de algunos enfermos, las repercusiones del síndrome y la incompreensión que inicialmente sufrieron los pacientes, cuando menos al inicio. El prólogo, escrito por un experto en la epidemiología, fisiopatología y clínica de la COVID, llama la atención sobre la importancia del síndrome pos-COVID-19, las consecuencias individuales que tiene y la repercusiones sociales y económicas que acarreará. Cada aparato o sistema es tratado exhaustivamente, como decía, por médicos que se han destacado en el manejo de pacientes con COVID-19. Todos los capítulos son muy interesantes, desde luego son más amplios y detallados los que tratan las secuelas neurológicas, éste tiene dos subcapítulos que muestran la complejidad del paciente con deterioro cognitivo y el paciente psiquiátrico que tiene

más y complejas manifestaciones y secuelas; el dedicado a las secuelas neumológicas tiene un subcapítulo que con extraordinarias imágenes tomográficas nos muestra diversas complicaciones. La miocarditis pos-COVID es mostrada detalladamente. Muy interesante resulta la relación entre el riñón y la COVID, los pacientes con alteración renal tienen mayor posibilidad de padecer COVID grave durante la fase aguda, pero la infección viral puede dejar secuelas que pueden llegar a la enfermedad renal crónica; se mencionan los mecanismos inmunológicos y las escasas posibilidades terapéuticas. Así, cada aparato y sistema. Cuando trata escenarios especiales aborda la situación del paciente geriátrico y hay un capítulo fundamental que trata la fatiga crónica, como manifestación relativamente frecuente del síndrome pos-COVID que, por supuesto, no siempre es reconocida y aceptada por los médicos tratantes. Es un libro muy oportunamente publicado para informar el estado actual del conocimiento de otra faceta más de la COVID-19. La Academia Nacional de Medicina, el IMSS y la Facultad de Medicina han logrado que la distribución sea gratuita, ningún médico puede prescindir de la consulta de este magnífico libro.

Lifshitz A
Desafiando al ritual. Reconsideración de las rutinas de la atención médica
Palabras y Plumas. México 2022

Un nuevo libro de Alberto Lifshitz, su productividad está absolutamente imparable. Se trata de un verdadero ensayo, en el sentido que analiza profundamente la atención médica con incursiones valiosas a la educación, como no podría tratarse de otra manera en él. Por supuesto, empieza por el ritual, por la rutina de la historia clínica, parte esencial e indispensable en el expediente clínico, aunque excepcionalmente es consultada, con lo que se pierden, según el caso, algunos o muchos datos que pudieran

resultar valiosos. Hace un análisis de la utilidad del interrogatorio dirigido, que en muchas ocasiones la suple, pero sobre todo resalta la importancia de la tribuna libre, con la que el paciente puede expresar ampliamente su problema y la percepción que tiene de él, así como mostrar sus perspectivas sobre el tratamiento. Nos habla de la exploración física y destaca que algunas maniobras son ya obsoletas, pero otras siguen siendo muy útiles, y no es adecuado volcarse en la tecnología para suplir el examen físico totalmente. Nos muestra un decálogo, de más de diez, que representa el ritual que muchos médicos conservan durante la atención del enfermo y que puede ser el centro de reflexión del libro. También le merece una reflexión el lenguaje médico que en ocasiones parece ser utilizado para que nadie más lo entienda, lo que se ve agravado con el uso de siglas tanto en el lenguaje escrito como oral. En cuanto a la vestimenta, nos refiere la necesidad de mantener una indumentaria, limpia y presentable. El ritual de la relación médico-paciente es ampliamente revisado y concluye que es necesario respetar la autonomía del paciente y que la contraparte al ritual es: "La contraparte del apego a la rigidez del ritual puede ser la flexibilidad, la maleabilidad, la adaptación a las infinitas variedades de casos que inducen variantes en la relación interpersonal". Después de analizar detenidamente el interrogatorio, o entrevista, el examen físico y proponer cómo ambas maniobras pueden ser más productivas tanto desde el punto de vista diagnóstico, como del mecanismo de acercamiento con el paciente, revisa los exámenes de rutina, destacando que rutina es lo que se hace sin pensar. Propone que para evitar dispendios y exámenes inútiles debería buscarse usar siempre auxiliares diagnósticos individualmente indicados para cada paciente.

El pronóstico es revisado ampliamente en el libro, la rutina ha hecho que se emitan pronósticos sin compromiso, ambiguos y que no

cumplen con la perspectiva del paciente y su familia de saber no tanto qué tiene, sino qué le va a pasar, cuándo remitirán las molestias, morirá o no, tendrá mucho tiempo dolor, etc. El libro tiene gran valor porque en cada uno de los múltiples capítulos se hace un análisis de la situación con el que el ritual y la rutina los han marcado y plantea una opinión, que es una propuesta, de un médico con amplia experiencia.

En muchos libros los epígrafes se utilizan como una alegoría editorial, en éste no es así, están perfectamente seleccionados para indicarnos los caminos que se seguirán. Como ejemplo utilizo uno de los primeros que aparecen:

"En todas las actividades es saludable, de vez en cuando, poner un signo de interrogación sobre aquellas cosas que por mucho tiempo se han dado como seguras"

BERTRAND RUSSELL

Para terminar mi comentario selecciono una frase que señala el valor de un ensayo y puede aplicarse al libro que comentamos.

La tarea del ensayista es eminentemente escéptica: el dogmático no ensaya. Ensayar es, a fin de cuenta, dudar del papel, no saberlo todo, no estar seguro de los gestos que corresponden a cada frase o del tono de voz más adecuado para decirla

SAVATER, 1978

Algunos de los libros recientemente publicados por Alberto Lifshitz los había yo recomendado como lectura para los alumnos de pre y posgrado. Éste me parece que está más dirigido para médicos en ejercicio, incluso con responsabilidad en la gestión de la atención médica, para que nos haga meditar sobre los rituales y las rutinas, cuáles desechar y cuáles conservar para atender mejor a nuestros pacientes.



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, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.medicinainterna.org.mx

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.
 - 2.2. **Resumen.** Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.
 - 2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben

mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por 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*. 4th 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/>

• 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: _____