

EDITORIAL

- 1 **La publicación científica en el fomento de la ética y el arte en Medicina Interna**
José Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 7 **Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2**
Arelly Estefanía Contreras-Pacheco, Julio César López-González, José Jaime Montelongo-Santiesteban, Yaeli Estefanía Valenzuela-Aldaba, Samantha Zermeno-Pacheco, Mayre Alejandra Sierra-Juárez, Manuel David Pérez-Ruiz, Luis Bernardo Enriquez-Sánchez
- 20 **Frecuencia de problemas sociales en adultos mayores: estudio comparativo en población hospitalaria ambulatoria de Lima-Callao y comunidades altoandinas peruanas**
María Verónica Zea-Burga, Fernando Runzer-Colmenares, José Parodi
- 33 **VIH y neuroinfección por sífilis**
Jairo Enrique López-Aldana, Karen Sulay Rodríguez-Díaz, Agustín Vega-Vera, Daniel Hernando Flórez-Valencia, Francia María Muñoz-Ardila
- 39 **Probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19**
Enrique Villarreal-Ríos, María Guadalupe Ángeles-Correa, Lilliana Galicia-Rodríguez, Gabriel Frontana-Vázquez, Emma Rosa Vargas-Daza, Sergio Javier Monroy-Amaro, Viridiana Ruiz-Pinal, Javier Dávalos-Álvarez, Shaid Santibáñez Beltrán
- 46 **COVID-19: análisis Delphi para la evaluación del paso de la pandemia a la fase endémica de ésta en México**
Alejandro Macías-Hernández, Guillermo Ruiz-Palacios, Rosa María Wong-Chew, Constantino López-Macías, Arturo Galindo-Fraga, Patricia Cornejo-Juárez, Cuauhtémoc Ruiz-Matus, Amalia Becerra-Aquino, Malaquías López-Cervantes, Jesús F González-Roldán, Francisco Espinosa-Rosales, Ignacio Villaseñor-Ruiz, Abiel Mascareñas-De los Santos, Jesús Alcántar-Ramírez, Francisco Otero-Mendoza, Jorge García-Méndez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 66 **Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria**
Eduardo Tuta-Quintero, Claudia Mora-Karam, Julia Camacho-Osorio, Santiago Rhenals-Acuña, Francisco Arrieta-Acuña, Daniela Pérez-Mantilla, Nicolás Cristiano Alvarado, Juan Pimentel

REVISIONES NARRATIVAS

- 91 **Hipertensión arterial sistémica en el paciente geriátrico**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Carla Cristina Pérez-García, Lorenza Martínez-Gallardo, Karen Griselda León del Ángel, Juan Pablo Arriaga-García Rendón
- 99 **Peritonitis asociada con diálisis peritoneal: una complicación prevenible**
Regina De Miguel-Ibáñez, Carlos Alberto Ramírez-Ramírez, Marcos Daniel Sánchez-González, Omar López-Arce, Andrea Godínez-Medina, Ángel Cesar Ortiz-Bello
- 108 **Tropismo multifacético del SARS-CoV-2**
Luis Del Carpio-Orantes, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Sergio García-Méndez, Ada Lili Rosas-Lozano, Andrés Aguilar-Silva, Saray Guadalupe Mejía-Ramos

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 114 **La tuberculosis pulmonar. Aspectos históricos**
Rolando Neri-Vela, Raúl Carrillo-Esper, Ericka X Medina-González
- 127 **Reflujo duodenogástrico (biliar, alcalino)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 141 **La realidad virtual como estrategia de tratamiento del dolor durante la rehabilitación física en el paciente quemado**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, María del Carmen Tinajero-Santana, Néstor Calderón-Esquivel, Marín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin
- 147 **Las coreas**
Guillermo Murillo-Godínez
- 167 **Variante ómicron y el escape inmunológico**
Alfredo Cabrera-Rayó

CASOS CLÍNICOS

- 170 **Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa**
Luz María Sánchez-Sánchez, Héctor Sepúlveda-Cantú, Rafael Sifuentes-Mendoza, Rosa Isela Martínez-Segovia
- 178 **Las lesiones orales lineales son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂**
Saray Aranda-Romo, Francisco Javier Aguilar-Zapata, Francisco Javier Tejeda-Nava, Alan Roger Dos Santos-Silva, Othoniel Hugo Aragón-Martínez, Juan Antonio Cepeda-Bravo
- 184 **Cronología de la enfermedad de Castleman**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Luis Fernando Alejo-Fuentes, Germán Alan Stahl-López, Ana Gabriela Pérez-Romero
- 190 **Trastorno mixto del sodio: un reto diagnóstico**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Susy Wuotto-Alvarado, Bárbara Pérez-Aguilar, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 197 **Dispositivo antirreflujo como causa poco común de abdomen agudo en una paciente anciana en la consulta de Medicina Interna**
Mónica Daniela Sánchez-Barrera, Alexis Morales-Guzmán, Susy Wuotto-Alvarado, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo
- 203 **Policondritis recidivante con afección grave por daño de la válvula mitral, escleritis y del cartilago traqueal**
Juan Francisco Plascencia-Félix, Eduardo Corona-Rodarte, Juan Manuel Mejía-Vilet, Jorge Adrián Núñez-Zuno, Juan José Del Moral-Díez
- 208 **Síndrome del carrete, falla temprana de colocación de marcapasos**
Yeiscimin Sánchez-Escobedo, Ulises Rojel-Martínez
- 213 **Enfermedad de Still del adulto diagnosticada tardíamente**
Yuderleys Masías-León, Diego Fernando García, Carlos Eduardo Ruiz-González, Juan Daniel Criado-Villamizar, Katherine Centeno-Hurtado, Reynaldo Badillo-Abril

CARTA AL EDITOR

- 219 **Carta al editor sobre medicina herbolaria hepatotóxica**
Guillermo Murillo-Godínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 221 **Las madres**
Manuel Ramiro H

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

Medicina Interna

de México

Editor fundador

Manuel Ramiro Hernández

Coeditores

Enrique Nieto Ramírez

Eduardo Aguirre Alanís

La revista **Medicina Interna de México** es una publicación continua, independiente, de artículos originales, revisiones y casos clínicos editada por un grupo de médicos internistas con especialidad en las distintas ramas de la medicina interna. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Editada y producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.
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.

Medicina interna de México es una publicación continua, de acceso abierto a todos los médicos internistas y especialistas en las ramas de la medicina interna. No se cobra a los autores por publicar. Su historial, antecedentes de continuidad y aparición en las bases de datos de Scielo, CrossReference y reportada en Scimago avalan su seriedad por ser arbitrada por pares reconocidos.

www.medicinainterna.org.mx

Sensizone®

Loratadina / Betametasona

La fórmula sinérgica para el control
de la **alergia** y la **inflamación**^{1,2}



Niños de 4 a 6 años de edad:
2.5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

Niños de 6 a 12 años de edad:
5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

No. Registro: 113M2017-SSA IV No. Aviso: 173300202C5062

 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

1. Tsalikis Mervozis de Morales, Francis Sánchez. Eficacia clínica y seguridad de una solución oral combinada Loratadina-Betametasona en el tratamiento pediátrico de la rinitis alérgica perenne. World Allergy Organization J. 2009 Abr; 2(4): 45-53. Publicado en línea 2009 Abr 15.

2. Snyman JR1, Potter PC, Groenewald M, Levin J, Clancior, Efecto de la terapia de combinación de betametasona-loratadina en exacerbaciones graves de la rinitis alérgica: un ensayo aleatorizado y controlado. Grupo de Estudio Clancior, Clínica de Investigación de Medicamentos. 2004;24(5):265-74. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Pretoria, Pretoria, África del Sur.

Ver IPP



Medicina Interna

de México

Volumen 39, Núm. 1, enero-febrero, 2023

CONTENIDO

EDITORIAL

- 1 **La publicación científica en el fomento de la ética y el arte en Medicina Interna**
José Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 7 **Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2**
Arely Estefanía Contreras-Pacheco, Julio César López-González, José Jaime Montelongo-Santiesteban, Yaeli Estefanía Valenzuela-Aldaba, Samantha Zermeño-Pacheco, Mayre Alejandra Sierra-Juárez, Manuel David Pérez-Ruiz, Luis Bernardo Enríquez-Sánchez
- 20 **Frecuencia de problemas sociales en adultos mayores: estudio comparativo en población hospitalaria ambulatoria de Lima-Callao y comunidades altoandinas peruanas**
María Verónica Zea-Burga, Fernando Runzer-Colmenares, José Parodi
- 33 **VIH y neuroinfección por sífilis**
Jairo Enrique López-Aldana, Karen Sulay Rodríguez-Díaz, Agustín Vega-Vera, Daniel Hernando Flórez-Valencia, Francia María Muñoz-Ardila
- 39 **Probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19**
Enrique Villarreal-Ríos, María Guadalupe Ángeles-Correa, Liliana Galicia-Rodríguez, Gabriel Frontana-Vázquez, Emma Rosa Vargas-Daza, Sergio Javier Monroy-Amaro, Viridiana Ruiz-Pinal, Javier Dávalos-Álvarez, Shaid Santibáñez Beltrán
- 46 **COVID-19: análisis Delphi para la evaluación del paso de la pandemia a la fase endémica de ésta en México**
Alejandro Macías-Hernández, Guillermo Ruiz-Palacios, Rosa María Wong-Chew, Constantino López-Macías, Arturo Galindo-Fraga, Patricia Cornejo-Juárez, Cuauhtémoc Ruiz-Matus, Amalia Becerra-Aquino, Malaquías López-Cervantes, Jesús F González-Roldán, Francisco Espinosa-Rosales, Ignacio Villaseñor-Ruiz, Abiel Mascareñas-De los Santos, Jesús Alcántar-Ramírez, Francisco Otero-Mendoza, Jorge García-Méndez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 66 **Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria**
Eduardo Tuta-Quintero, Claudia Mora-Karam, Julia Camacho-Osorio, Santiago Rhenals-Acuña, Francisco Arrieta-Acuña, Daniela Pérez-Mantilla, Nicolás Cristiano Alvarado, Juan Pimentel

REVISIONES NARRATIVAS

- 91 **Hipertensión arterial sistémica en el paciente geriátrico**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Carla Cristina Pérez-García, Lorenza Martínez-Gallardo, Karen Griselda León del Ángel, Juan Pablo Arriaga-García Rendón
- 99 **Peritonitis asociada con diálisis peritoneal: una complicación prevenible**
Regina De Miguel-Ibáñez, Carlos Alberto Ramírez-Ramírez, Marcos Daniel Sánchez-González, Omar López-Arce, Andrea Godínez-Medina, Ángel Cesar Ortiz-Bello

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 **The scientific publication in the promotion of ethics and art in Internal Medicine**
José Enrique Cruz-Aranda

ORIGINAL ARTICLES

- 7 **Liver failure as a complication of SARS-CoV-2 infection**
Arely Estefanía Contreras-Pacheco, Julio César López-González, José Jaime Montelongo-Santiesteban, Yaeli Estefanía Valenzuela-Aldaba, Samantha Zermeño-Pacheco, Mayre Alejandra Sierra-Juárez, Manuel David Pérez-Ruiz, Luis Bernardo Enríquez-Sánchez
- 20 **Social problems frequency in elderly: A comparative study in hospital outpatient population of Lima-Callao and high Andean Peruvian communities**
María Verónica Zea-Burga, Fernando Runzer-Colmenares, José Parodi
- 33 **HIV and neuroinfection due to syphilis**
Jairo Enrique López-Aldana, Karen Sulay Rodríguez-Díaz, Agustín Vega-Vera, Daniel Hernando Flórez-Valencia, Francia María Muñoz-Ardila
- 39 **Probability of hospitalization for chronic degenerative diseases in patients with COVID-19**
Enrique Villarreal-Ríos, María Guadalupe Ángeles-Correa, Liliana Galicia-Rodríguez, Gabriel Frontana-Vázquez, Emma Rosa Vargas-Daza, Sergio Javier Monroy-Amaro, Viridiana Ruiz-Pinal, Javier Dávalos-Álvarez, Shaid Santibáñez Beltrán
- 46 **COVID-19: Delphi analysis for the evaluation of the transition from pandemic to endemic in Mexico**
Alejandro Macías-Hernández, Guillermo Ruiz-Palacios, Rosa María Wong-Chew, Constantino López-Macías, Arturo Galindo-Fraga, Patricia Cornejo-Juárez, Cuauhtémoc Ruiz-Matus, Amalia Becerra-Aquino, Malaquías López-Cervantes, Jesús F González-Roldán, Francisco Espinosa-Rosales, Ignacio Villaseñor-Ruiz, Abiel Mascareñas-De los Santos, Jesús Alcántar-Ramírez, Francisco Otero-Mendoza, Jorge García-Méndez

SYSTEMATIC REVIEW

- 66 **Tocilizumab, a cutting-edge therapeutic resource against SARS-CoV-2 infection: A scoping review**
Eduardo Tuta-Quintero, Claudia Mora-Karam, Julia Camacho-Osorio, Santiago Rhenals-Acuña, Francisco Arrieta-Acuña, Daniela Pérez-Mantilla, Nicolás Cristiano Alvarado, Juan Pimentel

NARRATIVE REVIEWS

- 91 **Systemic high blood pressure in the geriatric patient**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Carla Cristina Pérez-García, Lorenza Martínez-Gallardo, Karen Griselda León del Ángel, Juan Pablo Arriaga-García Rendón
- 99 **Peritoneal dialysis associated-peritonitis: a preventable complication**
Regina De Miguel-Ibáñez, Carlos Alberto Ramírez-Ramírez, Marcos Daniel Sánchez-González, Omar López-Arce, Andrea Godínez-Medina, Ángel Cesar Ortiz-Bello

Contenido

- 108 **Tropismo multifacético del SARS-CoV-2**
Luis Del Carpio-Orantes, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Sergio García-Méndez, Ada Lili Rosas-Lozano, Andrés Aguilar-Silva, Saray Guadalupe Mejía-Ramos

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 114 **La tuberculosis pulmonar. Aspectos históricos**
Rolando Neri-Vela, Raúl Carrillo-Esper, Ericka X Medina-González
- 127 **Reflujo duodenogástrico (biliar, alcalino)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 141 **La realidad virtual como estrategia de tratamiento del dolor durante la rehabilitación física en el paciente quemado**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, María del Carmen Tinajero-Santana, Néstor Calderón-Esquivel, Marín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin
- 147 **Las coreas**
Guillermo Murillo-Godínez
- 167 **Variante ómicron y el escape inmunológico**
Alfredo Cabrera-Rayó

CASOS CLÍNICOS

- 170 **Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa**
Luz María Sánchez-Sánchez, Héctor Sepúlveda-Cantú, Rafael Sifuentes-Mendoza, Rosa Isela Martínez-Segovia
- 178 **Las lesiones orales lineales son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂**
Saray Aranda-Romo, Francisco Javier Aguilar-Zapata, Francisco Javier Tejeda-Nava, Alan Roger Dos Santos-Silva, Othoniel Hugo Aragón-Martínez, Juan Antonio Cepeda-Bravo
- 184 **Cronología de la enfermedad de Castleman**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Luis Fernando Alejo-Fuentes, Germán Alan Stahl-López, Ana Gabriela Pérez-Romero
- 190 **Trastorno mixto del sodio: un reto diagnóstico**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Susy Wuotto-Alvarado, Bárbara Pérez-Aguilar, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 197 **Dispositivo antirreflujo como causa poco común de abdomen agudo en una paciente anciana en la consulta de Medicina Interna**
Mónica Daniela Sánchez-Barrera, Alexis Morales-Guzmán, Susy Wuotto-Alvarado, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo
- 203 **Policondritis recidivante con afección grave por daño de la válvula mitral, escleritis y del cartílago traqueal**
Juan Francisco Plascencia-Felix, Eduardo Corona-Rodarte, Juan Manuel Mejía-Vilet, Jorge Adrián Núñez-Zuno, Juan José Del Moral-Diez
- 208 **Síndrome del carrete, falla temprana de colocación de marcapasos**
Yeiscimín Sánchez-Escobedo, Ulises Rojel-Martínez
- 213 **Enfermedad de Still del adulto diagnosticada tardíamente**
Yuderleys Masías-León, Diego Fernando García, Carlos Eduardo Ruíz-González, Juan Daniel Criado-Villamizar, Katherine Centeno-Hurtado, Reynaldo Badillo-Abril

CARTA AL EDITOR

- 219 **Carta al editor sobre medicina herbolaria hepatotóxica**
Guillermo Murillo-Godínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 221 **Las madres**
Manuel Ramiro H

- 108 **Multi-facetic tropism of SARS-CoV-2**
Luis Del Carpio-Orantes, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Sergio García-Méndez, Ada Lili Rosas-Lozano, Andrés Aguilar-Silva, Saray Guadalupe Mejía-Ramos

OPINION ARTICLES

- 114 **Lung tuberculosis. Historical aspects**
Rolando Neri-Vela, Raúl Carrillo-Esper, Ericka X Medina-González
- 127 **Duodenogastric reflux (biliary, alkaline)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 141 **Virtual reality as a strategy for the treatment of pain during physical rehabilitation in the burned patient**
Marco Antonio Garnica-Escamilla, María del Carmen Tinajero-Santana, Néstor Calderón-Esquivel, Marín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Elsa Carolina Laredo-Sánchez, Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin
- 147 **Chorea**
Guillermo Murillo-Godínez
- 167 **Omicron variant and the immune scape**
Alfredo Cabrera-Rayó

CLINICAL CASES

- 170 **Follow up of three patients with late onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa**
Luz María Sánchez-Sánchez, Héctor Sepúlveda-Cantú, Rafael Sifuentes-Mendoza, Rosa Isela Martínez-Segovia
- 178 **Linear oral lesions are an early sign of vitamin B₁₂ deficiency**
Saray Aranda-Romo, Francisco Javier Aguilar-Zapata, Francisco Javier Tejeda-Nava, Alan Roger Dos Santos-Silva, Othoniel Hugo Aragón-Martínez, Juan Antonio Cepeda-Bravo
- 184 **Chronology of Castleman disease**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Luis Fernando Alejo-Fuentes, Germán Alan Stahl-López, Ana Gabriela Pérez-Romero
- 190 **Mixed sodium disorder: A diagnostic challenge**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Susy Wuotto-Alvarado, Bárbara Pérez-Aguilar, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 197 **Anti-reflux device as an uncommon cause of acute abdomen in an elderly patient at consultation of Internal Medicine**
Mónica Daniela Sánchez-Barrera, Alexis Morales-Guzmán, Susy Wuotto-Alvarado, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo
- 203 **Relapsing polychondritis: A case of mitral valve, sclera and tracheal cartilage involvement**
Juan Francisco Plascencia-Felix, Eduardo Corona-Rodarte, Juan Manuel Mejía-Vilet, Jorge Adrián Núñez-Zuno, Juan José Del Moral-Diez
- 208 **Reel's syndrome, early failure technique pacemaker**
Yeiscimín Sánchez-Escobedo, Ulises Rojel-Martínez
- 213 **Adult Still's disease diagnosed late**
Yuderleys Masías-León, Diego Fernando García, Carlos Eduardo Ruíz-González, Juan Daniel Criado-Villamizar, Katherine Centeno-Hurtado, Reynaldo Badillo-Abril

LETTER TO THE EDITOR

- 219 **Letter to the editor about hepatotoxic herbalist medicine**
Guillermo Murillo-Godínez

THE INTERNIST'S CORNER

- 221 **Las madres**
Manuel Ramiro H



**CONTRA LA
RESISTENCIA BACTERIANA**

EVOCS III®

levofloxacin

**LA FLUOROQUINOLONA QUE IMPIDE LA
EVOLUCIÓN BACTERIANA DESDE EL DNA**

**En infecciones de vías
urinarias:¹⁻⁵**

Pielonefritis

Cistitis

Prostatitis

UNA TOMA AL DÍA^{1,2}



El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

Referencias:

1. Información para prescribir Evocs III® Tabletas 2. Información para prescribir Evocs III® Solución inyectable 3. McGregor J, Allen G, Bearden D. A review of levofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):843-853 4. Rafat C, Debrix I, Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(9):1241-1253 5. Naber K, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(2):145-153. **Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx**

IPP EVOCS III® Tabletas

IPP EVOCS III® Solución



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.8505>

La publicación científica en el fomento de la ética y el arte en Medicina Interna

The scientific publication in the promotion of ethics and art in Internal Medicine.

José Enrique Cruz-Aranda

En 1665 aparecieron las primeras publicaciones científicas en el mundo: *Le Journal des Sçavans* y *Philosophical Transactions of the Royal Society*¹ como producto directo de la conformación de las sociedades científicas bajo el auspicio y creciente desarrollo de las ciencias modernas, con la finalidad primordial de divulgar y discutir el conocimiento científico, así como de aumentar el prestigio de la entidad patrocinadora. Con el paso del tiempo y hasta la actualidad, las publicaciones científicas y académicas se han convertido en el medio más efectivo, confiable y validado para la divulgación del conocimiento; a pesar de algunos errores, retractaciones y correcciones, lo cual ha sido plenamente palpable durante la pandemia de COVID-19, hoy en día la comunidad científica en general, y particularmente la comunidad médica, nos encontramos muy al tanto respecto a las más recientes publicaciones sobre algún tema, para así poder validar o refutar alguna teoría o algún tratamiento o, incluso, para escribir la información más reciente en un libro de texto. Por sí misma, la realización de y la publicación en alguna revista científica tiene un fin ético bien definido: el bien común. Esto debido a que el fin último de la generación del conocimiento es ponerlo a disposición de la humanidad en su conjunto para así conseguir mejores condiciones para la vida humana, tener un mejor vivir. Que el fin último sea bueno por sí mismo no quiere decir que no existan fines intermedios que no necesariamente sean éticos, así como tampoco los medios para conseguir esos fines.

Como toda actividad humana, la publicación de las revistas científicas no escapa de comportamientos virtuosos, pero también viciosos,

Coeditor.

Recibido: diciembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

José Enrique Cruz Aranda
drenriquecruz@comunidad.unam.mx

Este artículo debe citarse como: Cruz-Aranda JE. La publicación científica en el fomento de la ética y el arte en Medicina Interna. Med Int Méx 2023; 39 (1): 1-6.

siendo así ¿cómo las publicaciones científicas fomentan la ética en la publicación? Existen algunos dilemas éticos en la publicación científica y académica, que de una manera esquemática los podemos dividir en: malas prácticas de los autores, de los editores y de la revisión por pares.² **Cuadro 1**

Las malas prácticas en el proceso de publicación en que pueden incurrir los autores podemos caracterizarlas principalmente por información falsa; el plagio, es decir, colocar información previamente publicada por otro autor como propia, pudiendo ser textual o parafraseada, sin dar el respectivo crédito al autor original, se considera la mala práctica más grave. Otro tipo de mala práctica es la duplicidad, la cual consiste en publicar, con diversas estrategias, los mismos resultados de una investigación o trabajo, en una misma revista o en diferentes con ligeros cambios en el título, resumen, diferentes autores, entre otras. Con respecto a las citas o referencias, también es posible que puedan ser colocadas referencias no leídas, o bien seleccionarlas para que éstas concuerden con los resultados o refuercen el mensaje que se pretende dar; finalmente otra mala práctica común en el campo de la medicina es la autoría falsa, ejemplo de ello es colocar como coautores, incluso como autor principal a personas que no participaron en la elaboración del trabajo presentado; es frecuente que se coloque a jefes de servicio, profesores o

compañeros con la finalidad de superar algún trámite administrativo o solo por considerarlo correcto.

Respecto a las malas prácticas que pueden cometer los editores y los revisores o evaluadores podemos mencionar como la más importante la confidencialidad; tanto revisores como editores reciben un trabajo inédito del cual se debe guardar la confidencialidad con respecto a la idea original presentada, es decir, no debemos tomar la idea del trabajo para posteriormente presentar esa idea como propia o incluso el mismo trabajo, los autores colocan con total confianza un trabajo inédito para ser evaluado, no solo confían plenamente en el comité editorial de una revista, en la revista en sí misma, sino en la institución que respalda dicha publicación, por lo que una mala práctica de este tipo no solo afecta al comité editorial o a la revista, sino a la institución responsable de la publicación. Otra mala práctica de los editores consiste en el fomento o realización de autocitas, es decir, fomentar en los autores las referencias a trabajos publicados en la propia revista, ya sea de manera directa o indirecta, se considera una mala práctica debido a que buscaría alterar de manera artificial las métricas y evaluaciones de la revista. Debemos mencionar también la inclusión de “bibliografía de relleno”, que consiste en colocar referencias bibliográficas, no necesariamente leídas y menos citadas para dar el aspecto de un trabajo más robusto,

Cuadro 1. Algunas malas prácticas en el proceso de publicación

De los autores	De los editores	De los evaluadores
<ul style="list-style-type: none"> • Plagio • Duplicidad (autoplagio) • Falta de concordancia en el título o resumen • Fuentes no leídas • Citas <i>ad hoc</i> • Intercambio o granjas de citas • Robo de autoría • Autoría falsa • Conflicto de interés 	<ul style="list-style-type: none"> • Autocitas a la revista • Permisividad en bibliografía de relleno • Honestidad con respecto a los anunciantes • Modificación de textos • Modificación de revisiones • Distingos en las revisiones 	<ul style="list-style-type: none"> • Confidencialidad del trabajo a evaluar • Respeto al doble ciego (en su caso) • Sesgos: gustos, preferencias, áreas de experiencia • Honestidad en los tiempos de revisión • Prejuicios respecto a un tema • Conflicto de interés

en el caso de los editores, sin el conocimiento de los autores, del mismo modo, los editores no deben modificar textos, salvo aquellos que son necesarios como corrección de estilo y tampoco deben modificar el contenido de las revisiones; por otra parte, no es correcto realizar distinciones en las revisiones, lo cual se puede dar cuando el autor de un trabajo a evaluar es un académico reconocido o miembro del comité editorial, esta mala práctica puede ocurrir debido a que los editores tienen el trabajo no cegado y pudiese solicitarse una revisión “a modo” o incluso saltar la revisión del trabajo. Respecto a los revisores, debido a la naturaleza casi siempre voluntaria de las revisiones en las revistas latinoamericanas, es importante considerar que es deber del editor informar adecuadamente acerca de las posibles malas prácticas en las que puedan incurrir, por mencionar algunas, respetar la confidencialidad, respeto al doble ciego, informar oportunamente algún posible conflicto de interés y eliminar los sesgos y preferencias de los temas de revisión; finalmente toda revisión deberá pasar por la supervisión del editor, quien deberá cuidar eliminar estas malas prácticas.

En lo general, estas problemáticas pueden subsanarse con dos medidas: la primera, el apego a códigos éticos internacionales para la publicación científica, y la segunda, muy de la mano, la implementación y supervisión del seguimiento de dicho código. El ICMJE³ es un organismo conformado por un grupo de editores de revistas médicas de todo el mundo que ha publicado recomendaciones acerca de las mejores prácticas y estándares éticos para la publicación en revistas médicas dirigidas a autores, editores, revisores y todos aquellos involucrados en el proceso de publicación de revistas médicas, es de los estándares más utilizados y mayormente aceptados al respecto, *Medicina Interna de México* se adscribe a estas recomendaciones. La implementación de unos lineamientos éticos en la publicación tiene la finalidad de regular

las posibles malas prácticas, tiene un carácter normativo que, al presentar una conducta no ética en el proceso, tendrá una sanción que puede consistir desde la no aceptación de un trabajo hasta la solicitud a los involucrados de no participar en los procesos de publicación de la revista; consiste en medidas punitivas, que al haber presentado con antelación en la revista, fomentará en cierta medida la conducta ética de los interesados en el proceso de publicación, al menos en la presentación y procesamiento de los trabajos a publicar. Pero ¿es esto suficiente para fomentar la práctica ética en la Medicina Interna? Considero que no.

Un papel poco visible y poco reconocido de las publicaciones médicas es el rol que juegan en la formación médica, ya sea de pregrado, posgrado y en la formación continua de los profesionales. Es bien sabido en lo general el papel tan importante que tiene en el pregrado y aún más en el posgrado; sin embargo, en el ámbito de las publicaciones científicas este rol no tiene efecto en las métricas de una revista, como ejemplo, las citas en las tesis de titulación frecuentemente no son tomadas en cuenta. Por otra parte, en el modelo biomédico actual, la mayor parte de la información consultada en las revistas médicas es información de carácter biológico, clínico y técnico, ya que aporta información muy valiosa y de vanguardia para el ejercicio de la medicina; sin embargo, por las características propias de la medicina como disciplina, la parte humanista no es tan valorada como la parte técnico-científica de la información presentada. Es bien sabido que, en la actualidad, muchas de las quejas por parte de los pacientes se deben a deficiencias en la relación médico-paciente-institución, tan solo en 2021, la CONAMED reportó que el 43% de las quejas correspondieron a estos ámbitos⁴ (un 11% a la relación médico-paciente y un 32% a deficiencias administrativas), en todas ellas, al menos, podemos inferir deficiencias en la comunicación y todo lo que ello implica.

Diversos autores han puesto a discusión la creciente preocupación por la tecnologización y la disminución en la calidad de la relación médico-paciente en la práctica médica actual. Para comenzar a analizar esta problemática debemos reflexionar acerca de la naturaleza y origen de la medicina, ¿qué es la medicina?, ¿por qué aparece la medicina como actividad humana? Podemos afirmar que definitivamente es una construcción humana, un constructo social que busca el acercamiento a la salud de los integrantes de una sociedad; si bien las prácticas de atención en salud surgen con la aparición del ser humano en el mundo, para la medicina occidental sus orígenes se encuentran cimentados fuertemente a la cultura griega, donde su nacimiento se encuentra a la par con la filosofía. Dentro de este marco de referencia, en la Grecia clásica la educación de las personas pasaba necesariamente por las Humanidades: Bellas Artes, Letras, Dialéctica y la Retórica. Con el paso del tiempo, éstas se denominaron “humanidades clásicas” y alrededor del siglo XVII se desarrollaron otras que se denominaron “nuevas humanidades”: Antropología, Sociología, Historia y Psicología,⁵ particularmente debido a que no se les reconocía su carácter científico, en parte por el gran peso y auge que habían desarrollado las ciencias puras o duras. Estas dos áreas de las humanidades pasaban necesariamente por la Filosofía, disciplina que versa acerca de las “ultimidades”, las preguntas que sobrepasan al ser humano: ¿qué es la vida, qué es la muerte, el miedo, el dolor, la angustia?, tan frecuentes en la práctica médica cotidiana. En este tenor, la práctica médica actual tiene un fuerte componente científico que día a día se robustece y las publicaciones médicas juegan un papel fundamental tanto para el desarrollo de nuevo conocimiento como para la divulgación de éste; sin embargo, la medicina tiene un componente humano intangible, proveniente de la interacción entre, al menos, dos personas, donde la aplicación de este conocimiento

teórico científico se enfrenta, en la aplicación clínica, a este componente humano propio de cada persona y de cómo vive su vida en tanto ser humano inmerso en una vida social. Diversos autores, como se ha mencionado anteriormente, han señalado su preocupación sobre este tema, pero también han trabajado al respecto y han propuesto a las humanidades en medicina como una posible respuesta.^{5,6}

Para poder abordar esto de mejor manera, analicemos muy brevemente cómo, desde la filosofía, se ha descrito el proceso cognitivo de las personas: el filósofo Immanuel Kant propuso un esquema complejo al respecto, que nos lleva a través de un camino discursivo que involucra la lógica, la ética y la estética. Mediante sus obras *Crítica de la razón pura*, *Crítica de la razón práctica* y *Crítica del juicio*^{7,8,9} plantea un esquema de la formación cognitiva del sujeto que inicia con la formación del aparato cognitivo –¿qué puedo conocer y cómo lo hago?–, posteriormente con la aplicación práctica de la razón –¿qué es lo que debo hacer y por qué?–. Y, finalmente, una capacidad intermedia entre el entendimiento y la razón que versa sobre nuestra relación con las cosas del mundo –¿cómo las percibo y significo?–. Como puede apreciarse, se trata de un proceso complejo, que se encuentra interrelacionado; intentando llevarlo a la vida cotidiana, en el curso de la vida, estamos llevando procesos que involucran estas tres categorías, dicho de otro modo, nuestra exposición a *lo bello*, a la belleza, forma parte también de nuestra construcción racional y de nuestro aparato moral en interrelación permanente. El análisis de *lo bello*, es decir, nuestra relación con lo subjetivo y que nos genera, nos llevará también a fortalecer, ¿quizá formar?, nuestro aparato moral por medio de los valores, que son valiosos por sí mismos. Menciona el Dr. Lázaro:⁶ “En cuanto los conocimientos genéricos de la patología se aplican clínicamente a un enfermo entran en escena los diversos valores que configuran el mundo propio de cada sujeto”, es

decir, la patología nos otorga datos concretos, la enfermedad, además de éstos, agrega los valores de los sujetos involucrados y la atención de la enfermedad con frecuencia trae un conflicto de valores. Los valores en medicina tienen un rol que no alcanzamos a entender con nuestra formación biologicista; sin embargo, existe consenso en los valores, en tanto qué valores pueden y deben estudiarse y que tal estudio redundará en enorme utilidad para todos los profesionales de la salud. Sócrates, en el Ágora con sus discípulos, sus discusiones versaban sobre valores; la justicia, la belleza, el amor, tales discusiones se llevaban a cabo con la finalidad de incidir decisivamente en la formación de los jóvenes, además, lo realizaba con un método que escapa de los métodos de las ciencias, el método dialógico. El diálogo buscaba, en ese caso, incrementar la coherencia para permitir que cada uno muestre y aplique lo mejor que tiene dentro, que sus valores sean los mejores posibles y que sean coherentes. Es en este sentido, que las publicaciones en medicina pueden fomentar la ética para con todos sus lectores, sobre todo aquellos que se acercan a ellas buscando información para continuar con su proceso formativo, mediante la inclusión de las humanidades, ya sean las clásicas o las nuevas, y con la metodología dialéctica, la que puede ser posible mediante el diálogo escrito, propio de las publicaciones médicas.

En la medida en que las revistas médicas fomenten e incluyan textos relativos a las humanidades en medicina, de una manera sistemática y además se promueva la discusión académica —el diálogo— se podrá fomentar, en este campo, la ética y en general el humanismo en medicina; la sola exposición a estas temáticas hará reflexionar al lector y el solo planteamiento de las cuestiones filosóficas transforma al sujeto y le obliga a situarse ante el mundo y las cosas⁵ que en el terreno práctico coadyuvará a ser un mejor profesional, en beneficio de las personas que atiende y en el propio.

A continuación, citaremos algunos ejemplos de esfuerzos que se han realizado en este campo: *El Diosero*,¹⁰ libro de Francisco Rojas González, considerado de temática indigenista que aborda en algunos de sus cuentos la vivencia, poco tradicional para el área médica, de la enfermedad y la salud justo en el ámbito de los valores. La Revista de la Facultad de Medicina cuenta con una sección fija denominada Arte y Medicina a cargo de la Dra. Fortoul, editora de la revista, donde se tocan número con número las relaciones que existen entre diversas obras de literatura, pintura, música y la medicina,¹¹ sección por demás interesante e ilustrativa. La *Revista Neumología y Cirugía de Tórax* ha publicado trabajos muy interesantes, a cargo del Dr. Patricio Santillán destaca Medicina Narrativa y Ser,¹² un texto relativo a la medicina narrativa y su valor. La prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* cuenta con una sección fija denominada Perspective,¹³ donde expone temas sociales, no necesariamente de humanidades; sin embargo, sus textos son muy enriquecedores vistos desde una práctica clínica un tanto alejada a lo que hacemos en nuestro país. Finalmente, *Medicina Interna de México* ha publicado diversos textos relacionados con las humanidades en medicina, de la mano del Dr. Alberto Lifshitz, frecuentemente tenemos editoriales ampliamente reflexivos respecto al ejercicio actual de la medicina.^{14,15} Asimismo, otros autores han aportado importantes textos acerca de pintura y reflexiones respecto a la relación médico-paciente.^{16,17} Aunado a todo ello, *Medicina Interna de México* cuenta con una sección fija llamada El rincón del internista, creada a solicitud del Dr. Dionicio Galarza en 1993 y que se ha publicado continuamente desde entonces; es una sección donde se comentan libros relacionados con el trabajo del internista y el conocimiento de la Medicina Interna, en su mayor parte a cargo del Dr. Manuel Ramiro, pero otros médicos han tenido aportaciones.^{18,19} Es importante

mencionar que toda producción humana tiene interrelación con todas las áreas de la vida de las personas y la salud-enfermedad no escapa de estas interrelaciones, considerar todas las áreas de la vida humana de manera integral, con el mismo valor y de una manera más humanista, redundará en un mejor ejercicio de nuestra práctica, en beneficio de las personas que acuden a nosotros en busca de atención de las enfermedades y aún más en nuestra formación como personas. Desde *Medicina Interna de México* continuaremos trabajando en el fomento de la ética y el arte en la Medicina Interna.

REFERENCIAS

1. Reyes H. Historia, propósitos y características de las revistas médicas. *Rev Med Chile* 2018; 146: 913-920.
2. Baiget T. Ética en revistas científicas. *Ibersid* 2010: 59-65.
3. International Committee of Medical Journal Editors. <https://www.icmje.org>
4. CONAMED. Plataforma para el registro de quejas médicas y dictámenes de las comisiones estatales de Arbitraje Médico. Anuario estadístico 2021. México, 2022.
5. Gracia D. Contribución de las humanidades médicas a la formación del médico. *Humanitas Humanidades médicas, Tema del mes on-line*. No. 1, 2006: 13-32.
6. Lázaro. J. Los múltiples valores de la práctica clínica: las humanidades médicas. *Rev Clin Esp* 2013; 213 (6): 309-311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.04.005>.
7. Kant I. *Crítica de la razón pura*. Colihue Clásica. Buenos Aires, 2007.
8. Kant I. *Crítica de la razón práctica*. Editorial La página. Buenos Aires, 2003.
9. Kant I. *Crítica del juicio*. Librerías de Francisco Iravedra. Madrid, 1876.
10. Rojas-González F. *El Diosero*. 4ª ed. Fondo de Cultura Económica, México, 1960.
11. Fortoul van der Goes I. Lewis Carroll y Fiódor Dostoyevski: genios más allá de la epilepsia. *Rev Fac Med* 2022; 65 (6): 43-49.
12. Santillán-Doherty P. *Medicina Narrativa y Ser*. *Neumol Cir Tórax* 2014; 73 (2): 102-105.
13. Saifder T. The name of the dog. *NEJM* 2018; 379: 1299-1301. doi: 10.1056/NEJMp1806388.
14. Lifshitz A. El relegado arte de la enseñanza en la cabecera del paciente. *Med Int Méx* 2019; 35 (6): 833-834.
15. Lifshitz A. Los secretos ancestrales de la medicina. *Med Int Méx* 2019; 35 (1): 1-4.
16. Corona-Rodarte E, Terán de la Sancha K. La Niña Enferma. *Med Int Méx* 2021; 37 (2): 258-260. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4787>
17. Ruiz-Arguelles G, Ruiz-Delgado G. Doctor... ¿me voy a morir?. *Med Int Méx* 2021; 37 (1): 5-7. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.5179>
18. Ramiro-H M. Rincón del Internista. Ida Vitale. *Med Int Méx* 2019; 35 (1): 185.
19. Ramiro-H M. Rincón del Internista. Muerte Contrarreloj. *Med Int Méx* 2018; 34 (5): 824-828.

zinolox^{4G}[®]

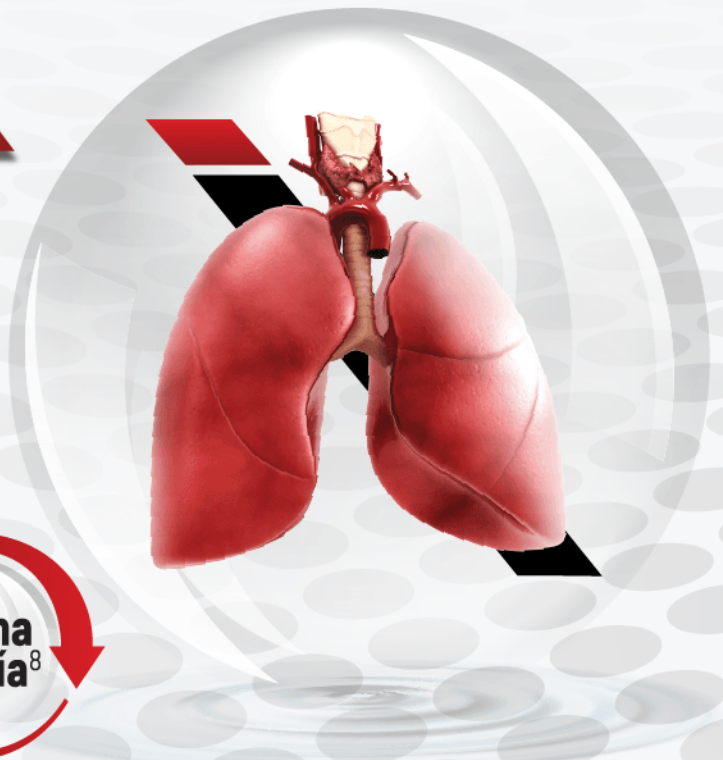
Moxifloxacino

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

Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2

Liver failure as a complication of SARS-CoV-2 infection.

Arely Estefanía Contreras-Pacheco,¹ Julio César López-González,⁴ José Jaime Montelongo-Santiesteban,¹ Yaeli Estefanía Valenzuela-Aldaba,² Samantha Zermeño-Pacheco,² Mayre Alejandra Sierra-Juárez,² Manuel David Pérez-Ruiz,⁵ Luis Bernardo Enríquez-Sánchez³

Resumen

OBJETIVO: Identificar las distintas variables que pueden generar una lesión hepática del paciente hospitalizado por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 que ingresaron al Hospital Central Universitario del Estado de Chihuahua de abril a noviembre de 2020. Se realizó un análisis univariado para encontrar las frecuencias de características demográficas y de fármacos prescritos, así como una comparación de medias de los parámetros bioquímicos mediante prueba t de Student.

RESULTADOS: Se incluyeron 134 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, a los cuales se les estudiaron los parámetros de función hepática y se obtuvieron los promedios del día de ingreso, al quinto día y últimos valores registrados por mejoría o defunción. De los parámetros, las concentraciones de albúmina mostraron una disminución significativa al quinto y último día de hospitalización en comparación con el primer día de ingreso. Por otro lado, las concentraciones de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transferasa (GGT) y velocidad de sedimentación globular (VSG) se incrementaron significativamente al quinto y último día de hospitalización.

CONCLUSIONES: Existen distintos mecanismos que pueden generar la lesión hepática asociada con COVID-19. De ellos, la respuesta inflamatoria descontrolada que ocurre puede alterar las pruebas de funcionamiento hepático. Nuestros resultados encontraron una relación entre la alteración de distintos parámetros de laboratorio y los días de estancia hospitalaria de los pacientes con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia hepática; daño hepático; COVID-19.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the different variables that can cause liver injury in a patient hospitalized for COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study that included patients with COVID-19 who were admitted to the Central University Hospital of the State of Chihuahua from April 2020 to November 2020. A univariate analysis was performed to find the frequencies of demographic characteristics and of the drugs prescribed, as well as a comparison of means of the biochemical parameters using Student's t test.

RESULTS: One hundred thirty-four patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included, who underwent liver function parameters and averages were obtained on the day of admission, on the fifth day and the last values recorded for improvement or death. Of the parameters, albumin levels showed a significant decrease on the 5th and last day of hospitalization compared to the first day of admission. On the other hand, the levels of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase and erythrocyte sedimentation rate increased significantly on the 5th and last day of stay.

¹ Médico cirujano y partero.

² Médico pasante en servicio social. Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Chihuahua, Chihuahua, México.

³ Médico especialista en cirugía general. Profesor investigador. Jefe del Departamento de Cirugía General.

⁴ Internista. Jefe del Departamento de Medicina Interna.

⁵ Médico especialista en cirugía general. Subdirector. Hospital Central del Estado, Chihuahua, Chihuahua, México.

Recibido: 25 de noviembre 2021

Aceptado: 6 de febrero 2022

Correspondencia

Luis Bernardo Enríquez Sánchez
investigacionhcu@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Contreras-Pacheco AE, López-González JC, Montelongo-Santiesteban JJ, Valenzuela-Aldaba YE, Zermeño-Pacheco S, Sierra-Juárez MA, Pérez-Ruiz MD, Enríquez-Sánchez LB. Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2. Med Int Méx 2023; 39 (1): 7-19.

CONCLUSIONS: There are different mechanisms that can generate liver injury associated with COVID-19. Of these, the uncontrolled inflammatory response that occurs can alter liver function tests. Our results found a relationship between the alteration of different laboratory parameters and the days of hospital stay of patients with the disease.

KEYWORDS: Liver failure; Liver injury; COVID-19.

ANTECEDENTES

En la actual pandemia por coronavirus (COVID-19), que comenzó en Wuhan, provincia de Hubei, China¹ en diciembre de 2019, la mayor parte de los países ha registrado casos de COVID-19. En los estudios clínicos iniciales, constituidos principalmente por información y datos recolectados en China, Italia y Estados Unidos, se describieron los síntomas clínicos predominantes que incluyen fiebre, tos, fatiga y dificultad para respirar^{2,3} y posteriormente se reconoció que la anosmia y ageusia también eran síntomas frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2,⁴ lo que muestra el proceso gradual que ha tenido la descripción de esta enfermedad. A medida que ha aumentado la información disponible y, a su vez, las investigaciones posteriores, la evidencia actual revela la existencia importante de manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad, lo que abre el camino a dilucidar sus mecanismos fisiopatológicos. Estas investigaciones más recientes muestran que, además del síndrome respiratorio agudo severo causado por COVID-19, varios mecanismos fisiológicos activados durante la enfermedad, o incluso la propia infección viral, pueden conducir a la lesión de otros órganos y posteriormente producir insuficiencia orgánica múltiple.⁵ Un signo patológico emergente es la creciente asociación entre la infección por

COVID-19 con las anomalías hepáticas. Xu y su grupo demostraron incrementos moderados de transaminasas y otras enzimas hepáticas en los pacientes infectados.⁶ Para intentar explicar la secuencia de eventos fisiológicos que producen la lesión hepática se ha contemplado la posibilidad de que el daño hepático pudiera ser causado por lesión directa del virus y del tratamiento, por ejemplo, administración inadecuada de paracetamol, agentes antiinfecciosos o combinaciones potencialmente tóxicas de éstos, por ejemplo: ritonavir/lopinavir asociado o no con interferón beta, baricitinib, remdesivir, imatinib, darunavir, umifenovir, hidroxicloroquina asociada o no con azitromicina, etc.⁷ Otra probabilidad analizada es que la exacerbación de una hepatopatía previa no diagnosticada produzca alteraciones en los indicadores bioquímicos de función hepática o, incluso, la combinación de todos los mecanismos patológicos mencionados.⁵

A pesar de que ya se reconoce la existencia de alteración de indicadores bioquímicos de función hepática como un dato relativamente frecuente en los pacientes con SARS-CoV-2, aún no se conoce la relevancia clínica de la lesión hepática en estos pacientes. La bibliografía actualmente muestra resultados conflictivos, algunos autores reportan que no hay diferencia de la incidencia de función hepática anormal entre

supervivientes y no supervivientes,⁸ mientras que otros describen una prevalencia mayor de alteración de enzimas hepáticas en pacientes que padecieron un cuadro severo.^{3,9} Otra incógnita es el agente causal de la lesión hepática, no se ha encontrado una relación significativa entre la tormenta de citocinas desencadenada por la infección por SARS-CoV-2 y la exacerbación de enfermedad hepática previa o lesión hepática inducida por fármacos.^{5,10} Por ello, este estudio tiene la intención de identificar las alteraciones bioquímicas de las enzimas hepáticas que muestran los pacientes hospitalizados por COVID-19, encontrar la relación entre la alteración del perfil bioquímico hepático y la importancia clínica de éste y analizar la relación de la terapéutica farmacológica administrada con la aparición de insuficiencia hepática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo, en el que se obtuvo una población total de 1014 pacientes que ingresaron al Hospital Central Universitario del estado de Chihuahua, México, entre abril de 2020 y noviembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes adultos (hombres y mujeres, no embarazadas), con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*), que hubieran requerido hospitalización, sin antecedente de hepatopatía crónica y de los cuales se conociera el desenlace de su caso. Para el análisis de los fármacos administrados se tomaron en cuenta aquellos con los que se completara un esquema de al menos cuatro días de administración, para considerar que pudiesen causar un efecto significativo. Los datos se capturaron desde el momento del ingreso hospitalario hasta su alta, de forma simultánea al registro en los expedientes clínicos y notas de evolución.

Se realizó un análisis univariado para encontrar las frecuencias de las características demográficas y de los fármacos administrados; comparación de medias de los parámetros bioquímicos mediante prueba t de Student, para describir las diferencias o similitudes entre los grupos y entre las mediciones que se hicieron al ingreso, al quinto día de estancia y el día previo al desenlace; χ^2 para encontrar si había asociación entre la terapéutica administrada y las alteraciones en el perfil bioquímico, así como la relación de la lesión hepática reportada con el desenlace de los casos. Los datos recolectados se capturaron en el programa de hoja de cálculo Microsoft Excel 2016 y el análisis de los datos se realizó en el programa IBM SPSS versión 25. Se tomó un nivel de significancia menor a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 134 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, que no tuvieran antecedentes de hepatopatía crónica, de los cuales 95 (70.9%) eran varones y 39 (29.1%) mujeres, con edad promedio de 59 años (± 13.36) y estancia hospitalaria de 15 días en promedio (± 7.30). Se analizaron los parámetros de las pruebas de función hepática y se obtuvieron los promedios del día de ingreso, el quinto día, así como los últimos valores registrados, antes del alta por mejoría o por defunción. Como se muestra en el **Cuadro 1**, las concentraciones séricas de albúmina mostraron una disminución significativa en las mediciones al quinto y último día de hospitalización, con respecto a las del día de ingreso. Las concentraciones de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transferasa (GGT) y velocidad de sedimentación globular (VSG) se incrementaron significativamente al quinto y último día de hospitalización. La media de alanina aminotransferasa (ALT o TGP) también estaba aumentada en las mediciones posteriores al ingreso; sin embargo, solamente fue significativa la diferencia con respecto al quinto día.

Cuadro 1. Promedios de los parámetros de laboratorio al ingreso, al quinto y último día de internamiento

	Ingreso	Quinto día	Valor p	Último registro	Valor p
Plaquetas (10 ³ /μL)	269.72 ± 103.91	323.14 ± 145.17	0.000	309.825 ± 154.90	0.007
BT (mg/dL)	0.67 ± 0.41	0.68 ± 0.59	0.935	0.70 ± 0.58	0.667
BD (mg/dL)	0.32 ± 0.27	0.36 ± 0.45	0.361	0.40 ± 0.45	0.083
BI (mg/dL)	0.35 ± 0.18	0.32 ± 0.20	0.108	0.33 ± 0.35	0.541
Albúmina (g/dL)	3.35 ± 0.46	2.96 ± 0.51	0.000	2.82 ± 0.58	0.000
FA (UI/L)	98.80 ± 46.58	114.64 ± 63.99	0.002	117.89 ± 58.20	0.000
TGP (UI/L)	52.31 ± 46.65	68.43 ± 52.50	0.002	77.05 ± 156.66	0.086
TGO UI/L)	58.46 (± 58.93)	69.45 ± 80.47	0.192	68.12 ± 111.24	0.366
GGT	102.01 ± 104.12	166.19 ± 160.43	0.000	154.20 ± 123.34	0.000
VSG (mm/h)	34.53 ± 16.11	41.87 ± 15.87	0.011	44.33 ± 13.24	0.009
TP (seg)	13.60 ± 1.25	13.23 ± 2.89	0.187	13.67 ± 2.35	0.509
TTP (seg)	24.53 ± 6.72	22.10 ± 6.86	0.003	28.64 ± 22.22	0.051
INR	1.68 ± 3.80	1.53 ± 3.63	0.745	1.38 ± 2.04	0.433
Fibrinógeno	407.81 ± 345.02	443.87 ± 266.38	0.388	456.05 ± 276.98	0.261
Dímero D	12.35 ± 71.26	16.49 ± 74.17	0.126	4.09 ± 6.09	0.905

BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; FA: fosfatasa alcalina; TGP: o ALT alanina aminotransferasa; TGO: o AST aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: índice internacional normalizado.

A continuación, los casos se dividieron en dos grupos: el de los que se recuperaron y los que fallecieron, para luego comparar las medias de ambos, al ingreso, así como al quinto y último día de estancia hospitalaria. En el **Cuadro 2** se muestra que las concentraciones de albúmina fueron significativamente menores en el grupo de los fallecidos, en todas las mediciones analizadas. También se encontró que las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina directa, FA y TGO fueron significativamente mayores en el grupo de los pacientes que fallecieron, en la medición del último día de hospitalización registrado. Por otro lado, la concentración de plaquetas también se vio significativamente disminuida en el grupo de los pacientes que fallecieron, en las mediciones del quinto y último día de hospitalización.

Se buscó la posible asociación entre las alteraciones encontradas y el desenlace de los

pacientes, como se muestra en el **Cuadro 3**. Se encontró que la trombocitopenia manifestada al quinto (OR 4.604 [0.936-22.634]; $p = 0.042$) y al último día de hospitalización (OR 8.851 [1.906-41.104]; $p = 0.001$) estaba asociada con la mortalidad del paciente, así como la hipoalbuminemia al quinto (OR 3.882 [1.205-12.500]; $p = 0.016$) y último día de estancia (OR 5.382 [1.712-16.921]; $p = 0.002$). El INR incrementado en la última medición registrada también se asoció significativamente con la mortalidad de los pacientes (OR 4.333 [1.330-14.123]; $p = 0.010$).

Por último, se intentó encontrar una asociación entre algunos de los fármacos administrados a los pacientes y las alteraciones a los parámetros de la función hepática. En el **Cuadro 4** se aprecia que existe una asociación significativa entre la administración de paracetamol y la hipoalbuminemia manifestada en las mediciones de los

Cuadro 2. Comparación de promedios de los parámetros al ingreso, al quinto y último día de internamiento, entre los pacientes recuperados y los que fallecieron

	Ingreso			Quinto día			Último registro		
	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p
Plaquetas (10 ³ /μL)	249.56 ± 97.81	280.947 ± 106.26	0.086	287.44 ± 149.31	367.60 ± 137.24	0.002	237.63 ± 131.46	370.78 ± 143.23	0.000
BT (mg/dL)	0.69 ± 0.45	0.65 ± 0.37	0.574	0.71 ± 0.56	0.64 ± 0.62	0.514	0.85 ± 0.78	0.55 ± 0.21	0.004
BD (mg/dL)	0.33 ± 0.30	0.31 ± 0.23	0.726	0.41 ± 0.40	0.31 ± 0.49	0.181	0.56 ± 0.59	0.23 ± 0.11	0.000
BI (mg/dL)	0.36 ± 0.19	0.33 ± 0.16	0.348	0.29 ± 0.20	0.33 ± 0.18	0.238	0.29 ± 0.26	0.36 ± 0.40	0.256
Albúmina (g/dL)	3.26 ± 0.45	3.44 ± 0.45	0.023	2.82 ± 0.44	3.09 ± 0.53	0.002	2.47 ± 0.43	3.14 ± 0.50	0.000
FA (UI/L)	96.96 ± 54.79	100.52 ± 37.57	0.661	117.20 ± 67.31	112.23 ± 61.08	0.655	131.82 ± 70.56	104.76 ± 39.75	0.008
TGP (UI/L)	55.43 ± 50.95	49.37 ± 42.35	0.455	72.04 ± 59.36	65.01 ± 45.28	0.440	99.95 ± 221.35	56.13 ± 40.97	0.127
TGO (UI/L)	64.50 ± 57.47	52.76 ± 60.12	0.251	72.56 ± 87.41	66.50 ± 73.87	0.665	96.32 ± 152.05	41.95 ± 34.00	0.007
GGT	92.76 ± 91.83	110.71 ± 114.48	0.321	159.70 ± 148.70	172.30 ± 171.61	0.651	172.53 ± 131.32	137.46 ± 113.94	0.103
VSG (mm/h)	40.33 ± 14.25	33.28 ± 18.21	0.072	37.14 ± 17.22	39.31 ± 15.98	0.513	58.88 ± 96.03	40.65 ± 16.75	0.235
TP (s)	13.64 ± 1.33	13.50 ± 1.14	0.536	13.40 ± 3.52	12.99 ± 1.96	0.404	14.15 ± 2.88	13.16 ± 1.47	0.014
TTP (s)	25.21 ± 6.38	23.86 ± 6.87	0.253	22.09 ± 8.73	22.06 ± 3.96	0.982	29.91 ± 18.10	26.72 ± 24.58	0.411
INR	1.48 ± 3.02	1.85 ± 4.39	0.581	1.97 ± 5.03	1.04 ± 0.16	0.141	1.47 ± 2.46	1.25 ± 1.44	0.530
Fibrinógeno	481.35 ± 329.24	353.07 ± 332.65	0.048	465.68 ± 260.53	375.92 ± 264.84	0.069	495.94 ± 311.64	397.21 ± 236.78	0.053
Dímero D	18.34 ± 91.54	2.66 ± 5.09	0.219	19.28 ± 87.38	7.95 ± 27.69	0.349	4.82 ± 6.83	3.00 ± 4.04	0.106

BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; FA: fosfatasa alcalina; TGP: o ALT alanina aminotransferasa; TGO: o AST aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: índice internacional normalizado.

Cuadro 3. Asociación entre los parámetros de laboratorio analizados y el desenlace de los casos

		Fallecidos, n = 65 (%)	Recuperados, n = 69 (%)	Valor p (χ^2)	OR
Trombocitopenia	D0	5 (8.1)	2 (3.1)	0.218	2.763 (0.516-14.804)
	D5	8 (13.1)	2 (3.2)	0.042	4.604 (0.936-22.634)
	DF	13 (21.7)	2 (3)	0.001	8.851 (1.906-41.104)
Hipoalbuminemia	D0	38 (58.5)	34 (49.3)	0.286	1.449 (0.732-2.868)
	D5	61 (93.8)	55 (79.7)	0.016	3.882 (1.205-12.500)
	DF	61 (93.8)	51 (73.9)	0.002	5.382 (1.712-16.921)
TGP elevado	D0	29 (44.6)	30 (43.5)	0.895	1.047 (0.529-2.072)
	D5	48 (73.8)	45 (65.2)	0.279	1.506 (0.717-3.164)
	DF	34 (52.3)	38 (55.1)	0.748	0.895 (0.453-1.765)
TP prolongado	D0	20 (31.3)	13 (21)	0.189	1.713 (0.764-3.845)
	D5	20 (31.7)	12 (17.9)	0.067	2.132 (0.939-4.837)
	DF	22 (36.1)	21 (30.9)	0.533	1.263 (0.606-2.629)
INR elevado	D0	8 (12.5)	7 (11.1)	0.808	1.143 (0.388-3.365)
	D5	6 (9.4)	3 (4.5)	0.268	2.207 (0.528-9.229)
	DF	13 (21.3)	4 (5.9)	0.010	4.333 (1.330-14.123)

D0: día de ingreso; D5: día 5 intrahospitalario; DF: último día intrahospitalario; OR: razón de momios.

días 5 (OR 4.270 [1.487-12.263]; $p = 0.004$) y el último (OR 3.850 [1.480-10.016]; $p = 0.004$). La administración de imipenem se asoció con trombocitopenia al quinto día de hospitalización (OR 4.457 [0.994-19.978]; $p = 0.036$). También se observa una asociación significativa entre la administración de azitromicina y la aparición de hipoalbuminemia; sin embargo, las razones de momios al quinto (OR 0.124 [0.042-0.365]; $p = 0.000$) y al último día (OR 0.215 [0.083-0.560]; $p = 0.001$) indican que, más bien, se trata de un factor protector ante la aparición de hipoalbuminemia. Asimismo, se encontraron como factores protectores de elevación del TGP al último día registrado antes del alta o de la defunción, con asociación significativa, a la administración de paracetamol (OR 0.265 [0.123-0.571]; $p = 0.001$) y de imipenem (OR 0.273 [0.082-0.906]; $p = 0.026$). No hubo otras asociaciones significativas entre la administración de los fármacos y la aparición de las alteraciones de laboratorio analizadas.

DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico en el que un paciente sin antecedente de hepatopatías crónicas muestra un declive en la función del hígado, que se traduce en la elevación de las enzimas hepáticas, coagulopatía y encefalopatía.¹¹ Puede clasificarse en hipera-guda cuando los síntomas tienen una duración menor a siete días, aguda entre siete y 21 días y subaguda cuando la duración es mayor a 21 días;¹² algunas de las posibles causas pueden ser enfermedades infecciosas (hepatitis viral, VEB, CMV), la administración de fármacos (acetaminofén, isoniacida, etc.), sustancias tóxicas (*Amanita phalloides*), metabólicas (enfermedad de Wilson, síndrome HELLP), entre otras.^{11,12} En este contexto, entre los parámetros de laboratorio que se ven alterados, encontramos una elevación de las bilirrubinas (BT, BD y BI), sobre todo de la total, así como de las transaminasas (AST/TGO, ALT/TGP), aunque la elevación de ALT/TGP es

Cuadro 4. Asociación entre los fármacos administrados con más frecuencia y las alteraciones en los parámetros de laboratorio (continúa en la siguiente página)

Fármacos	Aminas (n = 16)	Paracetamol (n = 85)	Insulina (n = 30)	Antihipertensivos (n = 35)	Estatinas (n = 54)	Enoxaparina (n = 91)	Azitromicina (n = 35)	Imipenem (n = 15)	Linezolid (n = 19)	Dexametasona (n = 94)
Plaquetas 5 (↓)	3.330 (0.765- 14.491)	0.811 (0.216- 3.042)	1.526 (0.368- 6.334)	0.700 (0.141- 3.483)	0.950 (0.254- 3.554)	0.611 (0.162- 2.307)	1.526 (0.368- 6.334)	4.457 (0.994- 19.978)	2.829 (0.659- 12.149)	1.700 (0.343- 8.425)
Valor p (χ ²)	0.093	0.756	0.558	0.662	0.940	0.464	0.558	0.036	0.147	0.512
Plaquetas U (↓)	1.066 (0.217- 5.231)	0.781 (0.259- 2.357)	0.212 (0.027- 1.684)	0.645 (0.170- 2.443)	1.236 (0.419- 3.650)	0.556 (0.182- 1.694)	0.435 (0.093- 2.045)	1.399 (0.279- 7.023)	0.851 (0.176- 4.113)	0.556 (0.182- 1.694)
Valor p (χ ²)	0.937	0.660	0.109	0.516	0.700	0.297	0.280	0.682	0.840	0.297
Albúmina 5 (↓)	2.525 (0.313- 20.380)	4.270 (1.487- 12.263)	5.667 (0.722- 44.465)	0.907 (0.298- 2.758)	0.821 (0.302- 2.236)	1.851 (0.674- 5.087)	0.124 (0.042- 0.365)	1.010 (0.208- 4.898)	1.186 (1.096- 1.283)	0.890 (0.295- 2.687)
Valor p (χ ²)	0.369	0.004	0.066	0.863	0.700	0.227	0.000	0.990	0.064	0.836
Albúmina U (↓)	0.540 (0.157- 1.862)	3.850 (1.480- 10.016)	0.554 (0.202- 1.517)	1.244 (0.422- 3.668)	1.220 (0.473- 3.143)	1.995 (0.785- 5.068)	0.215 (0.083- 0.560)	1.227 (1.126- 1.336)	4.021 (0.508- 31.820)	1.429 (0.547- 3.733)
Valor p (χ ²)	0.323	0.004	0.246	0.692	0.681	0.142	0.001	0.069	0.157	0.465
TGP 5 (↑)	0.966 (0.313- 2.982)	0.735 (0.337- 1.602)	0.482 (0.208- 1.118)	0.563 (0.251- 1.262)	0.699 (0.332- 1.470)	1.144 (0.524- 2.498)	0.949 (0.413- 2.181)	0.625 (0.207- 1.888)	1.779 (0.552- 5.733)	0.961 (0.429- 2.150)
Valor p (χ ²)	0.952	0.438	0.086	0.160	0.344	0.735	0.901	0.402	0.330	0.922
TGP U (↑)	0.634 (0.221- 1.816)	0.265 (0.123- 0.571)	0.489 (0.214- 1.118)	0.553 (0.254- 1.204)	0.686 (0.343- 1.374)	0.502 (0.237- 1.062)	0.882 (0.408- 1.909)	0.273 (0.082- 0.906)	0.950 (0.359- 2.511)	0.805 (0.382- 1.697)
Valor p (χ ²)	0.393	0.001	0.087	0.133	0.287	0.069	0.751	0.026	0.917	0.568

Cuadro 4. Asociación entre los fármacos administrados con más frecuencia y las alteraciones en los parámetros de laboratorio (continuación)

Fármacos	Aminas (n = 16)	Paracetamol (n = 85)	Insulina (n = 30)	Antihipertensivos (n = 35)	Estatinas (n = 54)	Enoxaparina (n = 91)	Azitromicina (n = 35)	Imipenem (n = 15)	Linezolid (n = 19)	Dexametasona (n = 94)
TP 5 (†)	OR 1.465 (0.468- 4.588)	1.109 (0.480- 2.560)	0.913 (0.350- 2.383)	0.775 (0.300- 2.006)	1.035 (0.459- 2.334)	0.842 (0.361- 1.964)	1.327 (0.553- 3.183)	1.630 (0.512- 5.182)	1.509 (0.522- 4.366)	0.880 (0.370- 2.093)
	Valor p (χ^2)	0.809	0.853	0.599	0.934	0.691	0.525	0.405	0.446	0.772
TP U (†)	OR 0.632 (0.191- 2.092)	1.052 (0.489- 2.264)	0.566 (0.220- 1.453)	0.783 (0.335- 1.832)	0.610 (0.283- 1.313)	1.182 (0.527- 2.650)	0.684 (0.286- 1.637)	1.283 (0.393- 4.186)	0.677 (0.227- 2.021)	0.580 (0.264- 1.272)
	Valor p (χ^2)	0.897	0.233	0.572	0.204	0.684	0.392	0.679	0.482	0.172
INR 5 (†)	OR 0.892 (0.104- 7.639)	0.435 (0.111- 1.707)	0.401 (0.048- 3.340)	0.352 (0.042- 2.922)	1.233 (0.315- 4.825)	0.565 (0.144- 2.224)	1.103 (1.035- 1.177)	0.964 (0.112- 8.296)	0.722 (0.085- 6.128)	0.503 (0.128- 1.983)
	Valor p (χ^2)	0.222	0.383	0.313	0.763	0.409	0.061	0.974	0.765	0.318
INR U (†)	OR 0.933 (0.193- 4.523)	0.578 (0.206- 1.617)	0.188 (0.024- 1.479)	0.841 (0.254- 2.782)	0.576 (0.190- 1.746)	0.571 (0.200- 1.632)	0.586 (0.157- 2.182)	1.224 (0.247- 6.071)	0.326 (0.041- 2.618)	0.547 (0.191- 1.564)
	Valor p (χ^2)	0.292	0.079	0.776	0.326	0.292	0.421	0.804	0.269	0.255

más específica. También puede ocurrir elevación del TP y del INR, parámetros que hablan de trastornos en la coagulación derivados del déficit de elaboración de factores por parte del hígado.¹³ La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 afecta principalmente a las vías respiratorias bajas y al parénquima pulmonar; sin embargo, con el paso del tiempo, se ha conseguido un mejor conocimiento de esta enfermedad, demostrando que también puede afectar a otros órganos y sistemas, como el nervioso, cardiovascular, renal, entre otros.¹⁴ Diversos autores coinciden en sus reportes acerca de la afección hepática asociada con el COVID-19, donde reportan la elevación de bilirrubina, transaminasas, la prolongación de los tiempos de coagulación e hipoproteïnemia, dichas alteraciones coinciden con los reportes de casos de SARS y MERS, en los que se encontraron patrones similares en las pruebas de función hepática.^{15,16} Kukla y su grupo mencionan que el origen de dichos hallazgos puede ser multifactorial, desde el daño por hepatitis viral, hasta hepatotoxicidad generada por el tratamiento administrado e, incluso, el antecedente de hepatopatías crónicas que en su momento no se descartaron.¹⁵ En nuestro estudio, uno de los criterios de eliminación fue el antecedente de alguna hepatopatía crónica, así pues, nuestros resultados no se ven afectados por dicho distractor.

En el estudio de Lagana y colaboradores evaluaron 40 casos en los que la AST/TGO y la ALT/TGP alcanzaron un pico medio de 102 y 68 U/L, respectivamente; la bilirrubina total llegó a 0.90 mg/dL, mientras que la albúmina disminuyó hasta 2.40 g/dL en promedio, aunque no reportan en qué días de seguimiento se encontraron estas alteraciones y tampoco si se trata de cambios estadísticamente significativos.¹⁷ Nuestros resultados arrojan que, entre el momento del ingreso y el quinto día de hospitalización, la albúmina sérica disminuyó significativamente de 3.35 a 2.96 g/dL en promedio ($p = 0.000$), mientras

que la FA, TGO, TGP, GGT y VSG se elevaron de forma significativa, como se puede observar en el **Cuadro 1**. Además, la albúmina sérica disminuyó de forma significativa entre el día de ingreso y el último día registrado, así como la FA, GGT y VSG estaban significativamente elevados. De lo anterior puede interpretarse que en los pacientes con COVID-19 puede haber elevación de las transaminasas y disminución de la albúmina sérica en los primeros cinco días de hospitalización, de los cuales, la hipoalbuminemia puede persistir hasta el momento del alta, independientemente del desenlace del caso. Sin embargo, es importante tener en cuenta que además del estado inflamatorio propio de la enfermedad, la albúmina puede disminuir en casos de ayuno prolongado, lo que contribuye a su desnutrición. Allard y colaboradores mencionan que las concentraciones bajas de albúmina pueden resultar de la inflamación y de la desnutrición, y que para ello hay que ajustar la albúmina para la proteína C reactiva (PCR): albúmina ajustada (g/L) = albúmina (g/L) + (PCR - 15/25), esta fórmula se basa en el hecho de que cuando la PCR es mayor a 15 mg/L, por cada aumento de PCR de 25 mg/L disminuye la albúmina en 1 g/L.¹⁸ Eckart y su grupo observaron que los análisis multivariados ajustados por edad, sexo y comorbilidades revelaron valores elevados de PCR y mayor riesgo de desnutrición para asociarse con concentraciones bajas de albúmina sérica, incluso ajustando ambos parámetros.¹⁹ Jothimani y su grupo analizaron la información reportada en estudios hechos en China, Italia y Estados Unidos, en los que hubo hallazgos similares, elevación de las transaminasas, la aparición de lesión hepática aguda en algunos de sus casos, así como su posible relación con la severidad de los casos y con el fallecimiento de los pacientes.²⁰

En el **Cuadro 2** pueden apreciarse diferencias en las mediciones de dichos parámetros, entre los pacientes que fallecieron y los que se recupera-

ron, pero solo el declive de la albúmina sérica, la elevación de FA y TGO resultaron significativas. En diversos estudios se ha encontrado la manifestación de hipoalbuminemia posterior a la infección por el SARS-CoV-2 y en algunos se le ha clasificado como un factor predictor del desenlace de la enfermedad;^{15,21,22} por ejemplo, Huang y su grupo obtuvieron en su análisis que el sexo masculino, la edad, la existencia de una o más comorbilidades, la linfopenia y la hipoalbuminemia son factores de riesgo de mortalidad en estos pacientes.²² Nuestro estudio arrojó que la trombocitopenia y la hipoalbuminemia manifestadas a partir del quinto día de hospitalización se asocian con la mortalidad de los pacientes, además de que incrementan hasta ocho y cinco veces más, respectivamente, el riesgo de fallecer por COVID-19. Además de la trombocitopenia que puede causar esta afección, también puede estar causada por la administración de heparina y, a pesar de que es piedra angular en el manejo, puede causar un estado que se conoce como trombocitopenia inducida por heparina (HIT), la cual es causada por anticuerpos que reconocen complejos de factor plaquetario 4 (PF4) y heparina; la incidencia de formación de estos anticuerpos es del 8-17% para heparina no fraccionada, del 2-18% para heparina de bajo peso molecular y fondaparinux.²³ Li y su grupo realizaron una revisión de la bibliografía en la que encontraron que las principales características manifestadas por los pacientes con COVID-19 que manifestaron una lesión hepática fueron linfocitopenia, leucopenia y elevación de la proteína C reactiva al momento del ingreso, regularmente tenían una saturación de oxígeno (SatO₂) menor al 93% y en las pruebas de función hepática lo más común era encontrar elevación de AST/TGO, AST/TGP, deshidrogenasa láctica (DHL) y, en algunos casos, elevación de la bilirrubina.²⁴ Los reportes que han descrito estos hallazgos también mencionan que, además del daño por la infección y la respuesta inmunológica descontrolada, la

lesión hepática podría estar relacionada con la administración de distintos fármacos, como la azitromicina, la hidroxiclороquina, el interferón y antivirales, como el oseltamivir, baricitinib, abidol y lopinavir/ritonavir, entre otros.^{24,25} En este estudio, solamente se encontró asociación significativa entre la administración de paracetamol y la disminución de albúmina sérica a partir del quinto día de hospitalización, además de la asociación entre la administración de imipenem y la manifestación de trombocitopenia a partir del quinto día de seguimiento. Por su parte, la administración de azitromicina mostró una asociación protectora ante la manifestación de hipoalbuminemia, mientras que el paracetamol y el imipenem mostraron una relación protectora a la elevación de la TGP. En la revisión realizada por Xu y su grupo encontraron que la fisiopatología de la lesión hepática puede explicarse por la propia infección viral, pues el SARS-CoV-2, así como el SARS-CoV y el MERS-CoV se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2R), para internalizar su material genético en las células e infectarlas,⁶ el cual se expresa en distintos órganos, como el parénquima pulmonar, renal y hepático, entre otros.²⁶ También se considera que la disfunción hepática puede deberse a la respuesta inflamatoria que muestran los pacientes y que no debe restarse importancia a la protección de la función hepática, al ser cuidadosos con la decisión del manejo administrado a los pacientes, puesto que existen fármacos hepatotóxicos que deben prescribirse con cautela para evitar esta complicación.⁶ Nardo y colaboradores mencionan otros posibles mecanismos del daño hepático, como los cambios hipóxicos inducidos por insuficiencia respiratoria y cambios vasculares debidos a coagulopatía, además, se ha informado un patrón bifásico con elevaciones iniciales de transaminasas seguido de enzimas hepáticas colestásicas, lo que podría reflejar una colestasis inducida por SIRS a nivel hepatocelular/canalicular; estos cambios en las características colestásicas, como la proliferación

de los conductos biliares, infiltrados inflamatorios portales y taponos biliares canaliculares, se han encontrado en autopsias de pacientes fallecidos que sufrieron la enfermedad por COVID-19. La tormenta de citocinas que es característica de la sepsis viral que está relacionada con el SARS-CoV-2 puede contribuir a estos cambios, ya que las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6) pueden inducir colestasis hepatocelular, esto mediante la regulación a la baja de la captación hepatobiliar y sistemas excretores.²⁷

El SARS-CoV-2 utiliza a la ECA2 como receptor de entrada y acoplamiento en el huésped. La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) también está implicada en esta entrada celular. Se ha estudiado la expresión de la ECA2 en células hepáticas y se ha reportado que el ARNm de la ECA2 se expresa principalmente en los colangiocitos y muy poco o nada en los hepáticos; sin embargo, la TMPRSS2 se expresa en ambos tipos de células. Bertolini y su grupo mencionan que la ECA2 se expresa en gran medida en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado, por lo que podría suponerse que, debido a la replicación viral en este sitio, el virus puede llegar a la circulación portal para alcanzar el hígado.²⁷ Por otro lado, las células de Kupffer intentarán eliminar el virus iniciando así una respuesta inflamatoria que junto con la tormenta de citocinas desencadenada podría causar que los pacientes padezcan SIRS además de isquemia e hipoxia hepática, teniendo como consecuencia más daño celular y necrosis y así un círculo vicioso.²⁸

CONCLUSIONES

La lesión hepática asociada con COVID-19 puede provocar una disminución notable de la función por este órgano, reportándose alteraciones en transaminasas, prolongación de los tiempos de coagulación e hipoproteinemia.

Nuestros resultados arrojan que la lesión hepática que mostraron los pacientes no parece estar relacionada con el manejo farmacológico implementado. Existe una asociación significativa entre el momento del ingreso y el quinto día de hospitalización, tiempo durante el cual la concentración de albúmina disminuyó notablemente y las concentraciones de FA, TGO, TGP, GGT y VSG aumentaron. De lo anterior puede encontrarse una asociación estrecha entre la función hepática alterada y el estadio inflamatorio propio de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones de albúmina pueden verse modificadas por la inflamación y por el estado de ayuno que tienen estos pacientes, por lo que habría que ajustar la albúmina para la proteína C reactiva. Otros datos significativos en nuestro estudio fueron la relación entre la trombocitopenia e hipoalbuminemia, las cuales están vinculadas con la mortalidad de los pacientes, llegando a incrementar entre 5 y 8 veces el riesgo de fallecer por COVID-19. Debido a los múltiples sistemas que se ven afectados por COVID-19, y en este caso al hígado, se le puede dar un mayor peso a que las alteraciones de las pruebas se generen por la respuesta inflamatoria descontrolada y los mecanismos descritos.

Limitantes del estudio

Al tratarse de un estudio observacional, se analizó la información generada durante la hospitalización de los pacientes, por lo que no se tuvo un control de los fármacos que se administraron ni por cuánto tiempo. Se intentó limitar la cantidad de posibles variables distractoras, con la inclusión de los casos en que se completara un esquema de tratamiento de cierto tiempo y que se tratara de pacientes sin antecedentes de hepatopatías crónicas; sin embargo, deberán realizarse trabajos posteriores en los que pueda tenerse mejor control de las variables para analizar si la información concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en humanos o animales, se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes de acuerdo con la Ley General de Salud; se obtuvo autorización del comité de ética de la institución para el uso, análisis y reporte de la información utilizada.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento de la institución para planificar, realizar o publicar el presente estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses que pueda afectar el diseño, implementación, análisis o reporte de los resultados de este estudio, y de igual forma se manifiesta que todos han contribuido por igual en su elaboración.

REFERENCIAS

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020.
- Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, Kim SH. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020; 26 (7): 948. e1-948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.040>.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancelmedsciences* 2020; 14: ed98. doi:10.3332/encancer.2020.ed98.
- 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.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40 (5): 998-1004.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (19): 2286-22.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (26): 2525-34. doi/10.1056/NEJMra1208937.
- Rueda M, Lipsett PA. Hepatic failure. In: Martin ND, Kaplan LJ, editors. *Principles of Adult Surgical Critical Care* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016: 211-32.
- Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019; 394 (10201): 869-81. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
- AlSamman M, Caggiola A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med* 2020; 38 (11): 2444-54. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.054.
- Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Łoniewski I, Lara Luis F, et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury—systematic review of the existing literature. *JCM* 2020; 9 (5): 1420. doi: 10.3390/jcm9051420.
- Chau T-N, Lee K-C, Yao H, Tsang T-Y, Chow T-C, Yeung Y-C, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. *Hepatology* 2004; 39 (2): 302-10. doi: 10.1002/hep.20111.
- Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020; 33 (11): 2147-55. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>.
- Allard L, Ouedraogo E, Molleville J, Bihan H, Giroux-Leprieur B, Sutton A, et al. Malnutrition: Percentage and association with prognosis in patients hospitalized for Coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2020; 12 (12): 3679. doi: 10.3390/nu12123679.
- Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study. *Am J Med* 2020; 133 (6): 713-722.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.031.

20. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020; 73 (5): 1231-40. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
21. Violi F, Ceccarelli G, Cangemi R, Alessandri F, D'Etorre G, Oliva A, et al. Hypoalbuminemia, coagulopathy, and vascular disease in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127 (3): 400-1. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317173.
22. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol* 2020; 92 (10): 2152-8. doi: 10.1002/jmv.26003.
23. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129 (21): 2864-72. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.
24. Li J, Fan J-G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 13-17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.
25. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, et al. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same. *Drug Saf* 2020; 43 (7): 615-617. doi: 10.1007/s40264-020-00954-z.
26. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203 (2): 631-7. <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1570>.
27. Nardo A, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon E, Lax S, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2020; 41 (1): 20-32. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14730>.
28. Bertolini A, Van de Peppel I, Bodewes F, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: Relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020; 72 (5): 1864-72. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31480>.

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

Frecuencia de problemas sociales en adultos mayores: estudio comparativo en población hospitalaria ambulatoria de Lima-Callao y comunidades altoandinas peruanas

Social problems frequency in elderly: A comparative study in hospital outpatient population of Lima-Callao and high Andean Peruvian communities.

María Verónica Zea-Burga,¹ Fernando Runzer-Colmenares,¹ José Parodi²

Resumen

OBJETIVO: Determinar los factores asociados con problemas sociofamiliares en las poblaciones del estudio *CEMENA Frailty Study* (población urbana de Lima-Callao atendida a nivel ambulatorio en un hospital de alta complejidad) y del estudio *Andes Frail* (en poblaciones de los Andes de comunidades altoandinas peruanas).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, transversal que utilizó los datos de los estudios *CEMENA Frailty Study* y *Andes Frail*. La variable “problema social” se evaluó mediante la Escala Sociofamiliar de Gijón, con un punto de corte de 10 puntos. El análisis estadístico se hizo mediante regresión de Poisson.

RESULTADOS: El tamaño final de la muestra fue de 2119 participantes. Encontramos una frecuencia de problemas sociofamiliares según la Escala de Gijón del 40.4% (n = 856) utilizando ambas bases de datos, los factores asociados con la variable dependiente fueron la edad, el sexo y vivir solo. Respecto al grupo etario, los participantes de 71 a 80 años representaron un 45.2% (n = 958) y los mayores de 80 años un 33.7% (n = 715); el sexo masculino correspondió al 54.9% (n = 1161) y un 15.4% (n = 328) reportaron vivir solos.

CONCLUSIONES: Pertenecer al grupo etario entre 71 y 80 años, ser de sexo masculino y vivir solo incrementan las probabilidades de sufrir problemas sociofamiliares en los adultos mayores de comunidades altoandinas y de Lima-Callao; sin embargo, los factores asociados de manera independiente en cada una de las poblaciones varían.

PALABRAS CLAVE: Fragilidad; adultos mayores; geriatría; peruano.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the factors associated to socio-family problems in the study populations of *CEMENA Frailty Study* (urban population of Lima-Callao ambulatory assisted in a hospital of high complexity) and of the study *Andes Frail* (in populations of Los Andes of Peruvian high Andean communities).

MATERIALS AND METHODS: An observational, analytical cross-sectional study was conducted using the *CEMENA Frailty Study* and the *Andes Frail Study* data. The main variable was “social problems” measured with Social Familial Gijon Scale with a score greater than 10; the statistical analysis was performed with Poisson regression.

RESULTS: The sample size was 2119 participants. We found a frequency of social problems measured with Gijon Scale of 40.4% (n = 856), factors associated to the main variable were age, living alone and sex. The most frequent age groups were 71 to 80

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Universidad de San Martín de Porres, Facultades de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN), Lima, Perú.

Recibido: 10 de enero 2022

Aceptado: 6 de febrero 2022

Correspondencia

Fernando Runzer Colmenares
rasamper@utmb.edu

Este artículo debe citarse como: Zea-Burga MV, Runzer-Colmenares F, Parodi J. Frecuencia de problemas sociales en adultos mayores: estudio comparativo en población hospitalaria ambulatoria de Lima-Callao y comunidades altoandinas peruanas. Med Int Méx 2023; 39 (1): 20-32.

years (45.2%, n = 958), and older than 80 years old (33.7%, n = 715); the sample had male gender in 54.9% (n = 1661) and 15.4% (n = 328) reported living alone.

CONCLUSIONS: Being at the age between 71 and 80 years, male gender, and living alone increase the risk to suffer social problems in elderly of high Andean communities and elderly of Lima-Callao, treated in geriatrics services, although factors associated to each population varies independently.

KEYWORDS: Frailty; Aged; Geriatrics; Peruvian.

ANTECEDENTES

En países latinoamericanos suele considerarse adulto mayor a los ciudadanos que tienen 60 años o más,¹ que atraviesan por una etapa de múltiples cambios fisiológicos que significan necesidades y requerimientos distintos.² En los últimos años se ha podido observar un crecimiento de esta población, lo que significa un incremento de alteraciones para el desarrollo normal de sus actividades y requerimiento de ayuda y cuidados,¹ lo que obliga a garantizar una adecuada calidad de vida que está enfocada en cuatro parámetros de la salud, que son las áreas física, mental, funcional y social.³

En ese sentido, los condicionantes sociales de la salud son determinantes para la salud y bienestar del adulto mayor. Ellos incluyen el ámbito demográfico y cultural que influyen en la calidad de la atención oportuna. La desigualdad de salud entre los distintos países afecta la vida de la población; sin embargo, se les considera factores potencialmente modificables.⁴ En un informe de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe se estableció que en el ámbito social de los adultos mayores de Latinoamérica el difícil acceso a los servicios sociales, la ausencia de las organizaciones sociales, el bajo gasto social público y la poca capacidad del estado para

manejar la demanda social han ocasionado un ambiente social negativo, y en un estudio realizado en México se encontró que existe una relación estrecha entre la calidad de vida del adulto mayor, el grado de instrucción, el estado civil y ser derechohabiente.⁵

No se han encontrado muchos estudios que comparen los problemas sociales entre las poblaciones rurales y de zonas urbanas, y es importante tener en cuenta que comparar este tipo de poblaciones permitirá diferenciar cuáles son los factores de riesgo que ocasionan los problemas sociales del adulto mayor de diferentes niveles sociodemográficos, así como adecuar las intervenciones a los contextos de cada población. La zona de vivienda y otros factores tendrían un efecto diferente en la salud de la persona, por lo que es necesario que las políticas de gestión de problemas de salud tengan en cuenta este tipo de estudios para poder intervenir de manera adecuada. En la región, los adultos mayores representan el 11% de la población, se espera que la cifra incremente al 17% en 2030, y para 2050 uno de cada cuatro habitantes representará esta parte de la población, por lo que un plan integral es mandatorio.⁶

En el Manual de Atención Integrada para las Personas Mayores (ICOPE), proporcionado por

la Organización Mundial de la Salud, se define que el envejecimiento saludable es aquel determinado por la capacidad funcional que, a su vez, es determinada por la capacidad intrínseca (es decir, la capacidad física y mental) y el entorno que puede ser físico y social. Por tanto, si existe un descenso progresivo de la capacidad intrínseca del adulto mayor, el entorno puede mantener u optimizar la capacidad funcional. Es fundamental asegurar la calidad de vida mediante un adecuado entorno social, como el acceso a centros comunitarios y entidades públicas, así como la participación social, por tanto, si las autoridades no toman en cuenta estos parámetros será difícil garantizar la salud de los adultos mayores, principales usuarios de la mayor parte de los servicios sanitarios.^{7,8}

En el Informe Mundial del Envejecimiento de 2015 de OMS, se establece la definición de cuidados a largo plazo como el medio para que los adultos mayores con riesgo o pérdida de capacidad funcional puedan asegurar un envejecimiento saludable, su importancia radica en permitir una adecuada calidad de vida reforzando la prevención de futuras complicaciones; entre las recomendaciones se sugiere iniciar un plan nacional basado en la realidad de cada país, formar un equipo de trabajo y reconocer los derechos de los adultos mayores y de sus cuidadores.⁹

Es importante estudiar de forma diferenciada los factores relacionados con el soporte sociofamiliar en las poblaciones altoandinas y de zonas urbanas debido a que las diferencias sociodemográficas mostrarán distintos factores que ponen en potencial riesgo la calidad de vida de los adultos mayores. Esto repercutiría potencialmente en forma global a la población adulta mayor y podría dar pie a investigaciones que tengan como objetivo el cuidado integral de esta población con un enfoque a servicios a largo plazo.^{10,11,12}

El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados con problema sociofamiliar en las poblaciones del estudio *CEMENA Frailty Study* (población urbana de Lima-Callao atendida a nivel ambulatorio en un hospital de alta complejidad) y del estudio *Andes Frail* (en poblaciones de los Andes de comunidades altoandinas peruanas).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, transversal utilizando los datos del estudio *CEMENA Frailty Study*¹³ y del estudio *Andes Frail*.¹⁴

La población de este estudio estuvo conformada por la combinación de las bases de datos de los estudios mencionados.

El *CEMENA Frailty Study* se realizó entre 2010 y 2015 en el servicio de geriatría del Centro Médico Naval (CEMENA) de Perú, localizado en el Callao; cuenta con datos de 1896 participantes, mayores de 60 años, atendidos en niveles asistenciales ambulatorios de dicho hospital. El objetivo de ese estudio fue determinar los factores asociados con fragilidad. En esta investigación se excluyeron los pacientes con discapacidad, que requerían atención en casa, pacientes que fueron hospitalizados al inicio del estudio y sujetos con neoplasias o infección por VIH-SIDA.

Además, se utilizaron los datos del estudio *Andes Frail*, que cuenta con datos de 453 adultos mayores reclutados entre 2013 y 2020, residentes de 12 comunidades de los Andes peruanos ubicados a 1500 msnm o más. El muestreo de dicho estudio fue no probabilístico y se logró reclutar a más del 95% de adultos mayores de cada una de las localidades que fueron escogidas de manera no probabilística. En dicho estudio, se excluyeron los pacientes con discapacidad cognitiva severa e incapacidad para realizar las pruebas físicas y funcionales por discapacidad visual y auditiva.

El tamaño muestral inicial para este estudio fue de 2349. Se excluyeron los datos de 230 participantes por datos faltantes para la variable “problemas sociales”, medida con la Escala de Gijón, ascendiendo el tamaño de muestra final a 2119 datos de participantes.

Potencia estadística

Assumiendo una frecuencia de problema social en adultos mayores de comunidades rurales latinoamericanas del 32%¹⁵ y una frecuencia de problema social en adultos mayores de la comunidad del 13%,¹⁶ usando el programa OpenEpi versión 3.0 y una fórmula de estudios transversales se calculó una potencia estadística del 100%.

Variables y recolección de datos

La variable principal analizada fue “problemas sociales” evaluada con la Escala Sociofamiliar de Gijón, y con un punto de corte de 10 o más definió la existencia de problemas sociales.¹⁵

Características sociodemográficas: se contó con información sobre sexo, edad, grado de instrucción (educación menor o igual a 11 años y educación mayor a 11 años) y vivir solo (sí o no). En el estudio *Andes Frail* se obtuvo la información por autorreporte confirmado por el reporte del cuidador y en el caso del *CEMENA Frailty Study* la información fue, además, corroborada por la historia clínica.

Para la variable “multimorbilidad” se contó con información sobre hipertensión arterial, EPOC, diabetes mellitus y artrosis de columna lumbar. Además, se contó con el dato de obesidad definido con la fórmula según IMC (mayor igual a 30). Con esos antecedentes se creó la variable, categorizada de la siguiente manera: ninguna, una, y dos o más.

El antecedente de caídas se obtuvo con una pregunta del cuestionario SARC-F (ninguna caída, al menos una caída).¹⁷

Hábitos nocivos: autorreporte del consumo de tabaco (sí, no), alcohol (sí, no) y café (sí, no). La polifarmacia se define como consumo de cinco fármacos o más.¹⁸ Uso de servicios de salud: definida como el antecedente de hospitalizaciones y requerimiento de visita al servicio de emergencias durante el último año, categorizada como: requerimiento de servicios de salud y no requerimiento. Se evaluó la dependencia funcional para actividades básicas de la vida diaria mediante el Índice de Barthel,¹⁹ un puntaje menor o igual a 95 se definió como dependencia funcional. Se evaluaron los trastornos neurocognitivos mediante el cuestionario de Pfeiffer,²⁰ un puntaje de cinco o más corregido según educación se consideró positivo. El riesgo de depresión se evaluó con el cuestionario de Yesavage²¹ de cinco ítems, un puntaje de tres o más se consideró positivo. El rendimiento físico se evaluó con el Short Physical Performance Battery,²² un puntaje menor o igual a 8 se consideró bajo rendimiento físico.²² El trastorno del equilibrio se evaluó con la prueba de alcance funcional, el punto de corte de 20.32 cm definió mala capacidad de equilibrio.¹⁴

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba χ^2 . Finalmente, se construyeron dos modelos de regresión de Poisson ajustados utilizando todas las variables del estudio, por ser las variables de confusión según la bibliografía. Se construyó un modelo con las variables del estudio *Andes Frail* y un modelo para las del estudio *CEMENA Frailty Study* considerando el uso de variancia robusta, ambos ajustados por todas las covariables presentes. Se calcularon

las razones de prevalencia y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se usó el programa Stata versión 15.0 para dichos análisis.

Normas éticas

La base de datos se encuentra codificada y no cuenta con ningún dato personal de los participantes por medio del cual se les podría identificar. Además, ambos estudios fueron aprobados por un comité de ética. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur (224-2021-PRE15).

RESULTADOS

Se unificaron las dos bases de datos tomando en consideración las variables que tenían en común. En total se contó con 2349 registros de participantes, de los cuales 453 eran del estudio *Andes Frail* y 1896 eran del estudio *CEMENA Frailty Study*. A continuación, se eliminaron datos de 230 participantes que tenían información faltante de la variable Escala de Gijón. El tamaño final de la muestra fue de 2119 participantes.

En el **Cuadro 1** se muestra el análisis descriptivo de las variables de nuestro estudio, donde encontramos que el 79.4% (n = 1884) de los participantes fueron del estudio *CEMENA Frailty Study* y un 20.5% (n = 485) del estudio *Andes Frail*. Además, encontramos una frecuencia de problemas sociofamiliares según la Escala de Gijón del 40.4% (n = 856), el grupo etario más frecuente fue el de 71 a 80 años con un 45.2% (n = 958), seguido por los mayores de 80 años con un 33.7% (n = 715); la población predominante fue de sexo masculino con el 54.9% (n = 1161) y un 15.4% (n = 328) reportaron vivir solos. El análisis descriptivo del resto de variables se muestra en el **Cuadro 1**.

En el **Cuadro 2** podemos apreciar el análisis bivariado entre problemas sociales y la procedencia

Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables de estudio (n = 2119) (continúa en la siguiente página)

VARIABLES	Núm.	%
Edad		
60-70 años	444	20.9
71-80 años	958	45.2
> 80 años	715	33.7
Sexo		
Femenino	953	45
Masculino	1161	54.9
Grado de instrucción		
Educación mayor a 11 años	877	41.9
Educación menor o igual a 11 años	1215	58
Vivir solo		
No	1791	84.5
Sí	328	15.4
Multimorbilidades*		
Ninguna	449	21.1
Una enfermedad	898	42.3
Dos o más enfermedades	772	36.4
Antecedente de caídas		
No	853	40.2
Sí	1266	59.7
Uso de servicio de emergencia		
No	493	23.2
Sí	1626	76.7
Antecedente hospitalizaciones		
No	1218	57.4
Sí	901	42.5
Consumo de tabaco		
No	901	42.5
Sí	1218	57.4
Consumo de alcohol		
No	1246	58.8
Sí	873	41.2

Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables de estudio (n = 2119) (continuación)

VARIABLES	Núm.	%
Consumo de café		
No	1289	60.8
Sí	829	39.1
Dependencia funcional		
Dependencia funcional (< 95 puntos)	732	34.5
No dependencia funcional (≥ 95 puntos)	1387	65.4
Trastornos neurocognitivos		
Negativo (< 5 puntos)	1708	80.7
Positivo (≥ 5 puntos)	408	19.2
Riesgo de depresión		
Negativo (< 3 puntos)	1496	72.4
Positivo (≥ 3 puntos)	569	27.5
Rendimiento físico		
Rendimiento físico normal (≥ 9 puntos)	1203	56.7
Pobre rendimiento físico (< 9 puntos)	916	43.2
Prueba de alcance funcional		
Buena capacidad de equilibrio (> 20.32 cm)	1227	58
Mala capacidad de equilibrio (≤ 20.32 cm)	886	41.9
Polifarmacia		
No (< 5 fármacos)	1537	72.9
Sí (≥ 5 fármacos)	569	27
Soporte sociofamiliar		
Normal (< 10 puntos)	1263	59.6
Problemas sociales (≥ 10 puntos)	856	40.4
Tipo de paciente		
Andes	435	20.5
Lima-Callao	1884	79.4

* Multimorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, artrosis de columna lumbar, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de los participantes del estudio, observamos que la frecuencia de problemas sociales en los participantes del estudio *Andes Frail* fue del 92.1% (n

= 401) en comparación con la frecuencia en los participantes del estudio *CEMENA Frailty Study*, donde fue del 27% (n = 455) con diferencias estadísticamente significativas.

En el **Cuadro 3** se observa el análisis bivariado en relación con el soporte sociofamiliar en la población del estudio. Con respecto a las variables sociodemográficas, se encontró que en los pacientes de 71 a 80 años y mayores a 80 años la frecuencia de problemas sociales fue mayor que en los pacientes más jóvenes con porcentajes que superaron el 40 y 30%, respectivamente. Además, encontramos que en pacientes del sexo femenino la frecuencia de problemas sociales fue mayor, en la población con educación menor o igual a once años la frecuencia de problemas sociales fue del 31.1% (n = 362) y en los que reportaron vivir solos fue del 17.7% (n = 152). Con respecto a la multimorbilidad, encontramos que los que reportaron tener una enfermedad tuvieron una frecuencia de problema sociofamiliar del 42.9% (n = 368).

Asimismo, en la población con riesgo de depresión se halló una frecuencia de problema social del 58.7% (n = 484); la población con bajo rendimiento físico tuvo una frecuencia de problema social del 69.9% (n = 599), mientras que la población con mala capacidad de equilibrio medido mediante la prueba de alcance funcional tuvo una frecuencia del 67.3% de problema social (n = 574). Por último, la población que tenía polifarmacia tuvo una frecuencia del 48.2% de problema sociofamiliar (n = 413).

Cuadro 3

En el **Cuadro 4** podemos apreciar dos regresiones de Poisson para determinar factores relacionados con escaso soporte familiar según el tipo de población del estudio, vemos que los factores asociados con escaso soporte sociofamiliar en la población del estudio *CEMENA Frailty Study* fueron vivir solo, antecedente de caídas, riesgo

Cuadro 2. Análisis bivariado entre problemas sociales y ambas poblaciones de estudio (n = 2119)

Problemas sociales	Andes Frail		CEMENA Frailty Study		p*
	Núm.	%	Núm.	%	< 0.001
No	34	7.82	1299	72.98	
Sí	401	92.18	455	27.02	

* Análisis realizado con la prueba χ^2 .

Cuadro 3. Análisis bivariado entre soporte sociofamiliar y demás covariables del estudio (n = 2119) (continúa en la siguiente página)

Variables	Soporte sociofamiliar				p*
	Ausencia de problemas sociales (< 10 puntos)		Presencia de problemas sociales (≥ 10 puntos)		
	Núm.	%	Núm.	%	
Edad					< 0.001
60-70 años	233	18.45	211	24.71	
71-80 años	579	45.84	379	44.38	
> 80 años	451	35.71	264	30.91	
Sexo					< 0.001
Femenino	518	41.11	435	50.94	
Masculino	742	58.89	419	49.06	
Grado de instrucción					< 0.001
Educación >11 años	298	23.82	579	68.85	
Educación ≤11 años	953	76.18	262	31.15	
Vivir solo					< 0.017
No	1087	86.06	704	82.24	
Sí	176	13.94	152	17.76	
Multimorbilidades					< 0.001
Ninguna	181	14.33	268	31.31	
Una enfermedad	530	41.96	368	42.99	
Dos o más enfermedades	552	43.71	220	25.70	
Antecedente de caídas					< 0.051
No	530	41.96	323	37.73	
Sí	733	58.04	533	62.27	
Uso de servicio de emergencias					< 0.001
No	244	19.32	249	29.09	
Sí	1019	80.68	607	70.91	
Antecedente de hospitalizaciones					< 0.001
No	635	50.28	583	68.11	
Sí	628	49.72	273	31.89	

Cuadro 3. Análisis bivariado entre soporte sociofamiliar y demás covariables del estudio (n = 2119) (continuación)

Variables	Soporte sociofamiliar				
	Ausencia de problemas sociales (< 10 puntos)		Presencia de problemas sociales (≥ 10 puntos)		p*
	Núm.	%	Núm.	%	
Consumo de tabaco					< 0.001
No	360	28.50	541	63.20	
Sí	903	71.50	315	36.80	
Consumo de alcohol					< 0.001
No	681	53.92	565	66.00	
Sí	582	46.08	291	34.00	
Consumo de café					< 0.001
No	713	56.45	576	67.37	
Sí	550	43.55	279	32.63	
Trastornos neurocognitivos					< 0.366
Negativo (< 5 puntos)	1193	94.68	515	60.16	
Positivo (≥ 5 puntos)	67	5.32	341	39.84	
Riesgo de depresión					< 0.001
Negativo (< 3 puntos)	1156	93.15	340	41.26	
Positivo (≥ 3 puntos)	85	6.85	484	58.74	
Rendimiento físico					< 0.001
Rendimiento físico normal (≥ 9 puntos)	946	74.90	257	30.02	
Pobre rendimiento físico (< 9 puntos)	317	25.10	599	69.98	
Prueba de alcance funcional					< 0.001
Buena capacidad de equilibrio (> 20.32 cm)	949	75.26	278	32.63	
Mala capacidad de equilibrio (≤ 20.32 cm)	312	24.74	574	67.37	
Polifarmacia					< 0.001
No (menos de 5 fármacos)	1094	87.52	443	51.75	
Sí (5 o más fármacos)	156	12.48	413	48.25	

* Análisis realizado con la prueba χ^2 .

** Multimorbidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, artrosis de columna lumbar, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de depresión, bajo rendimiento físico, trastorno del equilibrio y polifarmacia, siendo todos estos factores de riesgo y los factores asociados con escaso soporte familiar en la población del estudio *Andes Frail* fueron la edad, vivir solo, tener dos o más comorbilidades, trastornos neurocognitivos, la depresión y la polifarmacia, considerándose

todos ellos factores de riesgo; para mayor detalle ver el **Cuadro 4**.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados con problema sociofami-

Cuadro 4. Análisis de regresión de Poisson para determinar factores asociados con escaso soporte sociofamiliar (n = 2119) (continúa en la siguiente página)

Variables	Modelo ajustado		Modelo ajustado	
	CEMENA Frailty Study		Andes Frail	
Edad				
60-70 años	Referencia		Referencia	
71-80 años	0.89	(0.76-1.06)	1.08	(1.01-1.14)
> 80 años	0.91	(0.75-1.09)	1.11	(1.04-1.19)
Sexo				
Femenino	Referencia		Referencia	
Masculino	1.01	(0.91-1.13)	0.95	(0.89-1.01)
Grado de instrucción				
Educación > 11 años	Referencia		Referencia	
Educación ≤ 11 años	0.76	(0.65-1.01)	0.76	(0.65-1.01)
Vivir solo				
No	Referencia		Referencia	
Sí	1.22	(1.06-1.41)	1.09	(1.04-1.14)
Multimorbilidades**				
Ninguna	Referencia		Referencia	
Una enfermedad	0.96	(0.79-1.16)	1.02	(0.95-1.09)
Dos o más enfermedades	0.91	(0.76-1.09)	1.10	(1.05-1.19)
Antecedente de caídas				
No	Referencia		Referencia	
Sí	1.18	(1.02-1.36)	0.97	(0.88-1.06)
Uso de servicio de emergencias				
No	Referencia		Referencia	
Sí	1.02	(0.88-1.18)	1.04	(0.97-1.12)
Antecedente de hospitalizaciones				
No	Referencia		Referencia	
Sí	0.91	(0.81-1.02)	1.00	(0.92-1.10)
Consumo de tabaco				
No	Referencia		Referencia	
Sí	0.88	(0.75-1.03)	0.98	(0.89-1.08)
Consumo de alcohol				
No	Referencia		Referencia	
Sí	0.78	(0.70-1.07)	1.02	(0.95-1.10)
Consumo de café				
No	Referencia		Referencia	
Sí	1.06	(0.96-1.18)	0.86	(0.79-1.09)

Cuadro 4. Análisis de regresión de Poisson para determinar factores asociados con escaso soporte sociofamiliar (n = 2119) (continuación)

Variables	Modelo ajustado		Modelo ajustado	
	CEMENA <i>Frailty Study</i>		<i>Andes Frail</i>	
Trastornos neurocognitivos				
Negativo (< 5 puntos)	Referencia		Referencia	
Positivo (≥ 5 puntos)	1.10	(0.88-1.37)	1.09	(1.08-1.16)
Riesgo de depresión				
Negativo (< 3 puntos)	Referencia		Referencia	
Positivo (≥ 3 puntos)	2.49	(1.87-3.31)	1.06	(1.01-1.14)
Rendimiento físico				
Rendimiento físico normal (≥ 9 puntos)	Referencia		Referencia	
Pobre rendimiento físico (< 9 puntos)	1.68	(1.36-2.08)	1.02	(0.94-1.11)
Prueba de alcance funcional				
Buena capacidad de equilibrio (> 20.32 cm)	Referencia		Referencia	
Mala capacidad de equilibrio (≤ 20.32 cm)	1.55	(1.20-2.01)	0.99	(0.92-1.06)
Polifarmacia				
No (menos de 5 fármacos)	Referencia		Referencia	
Sí (5 o más fármacos)	5.68	(3.72-8.68)	1.06	(1.01-1.13)

Modelos ajustados por las variables presentes en las tablas.

Datos expresados como razones de prevalencia (intervalo de confianza al 95%).

** Multimorbididades: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, artrosis de columna lumbar, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

liar en las poblaciones del estudio *CEMENA Frailty Study* (población urbana de Lima-Callao atendida a nivel ambulatorio en un hospital de alta complejidad) y del estudio *Andes Frail* (en poblaciones de los Andes de comunidades altoandinas peruanas), y encontramos que los factores asociados en común en las poblaciones de los estudios *CEMENA Frailty Study* y *Andes Frail* asociadas con escaso soporte sociofamiliar fueron vivir solo, el riesgo de depresión, el bajo rendimiento físico y la polifarmacia.

En un estudio realizado en España en una población de área urbana en adultos mayores de 75 años, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los aspectos negativos de las relaciones sociales y el riesgo de depresión, resultados similares a los de nuestro estudio.²³

Mientras que en un estudio realizado en Inglaterra en una población de área urbana en adultos mayores, se encontró una asociación longitudinal entre la desvinculación social y el aislamiento doméstico con un bajo rendimiento físico medido con el SPPB, resultados similares a los de nuestro estudio.²⁴ Por otro lado, en un estudio realizado en Singapur en una población urbana en adultos mayores se encontró que vivir solo se relaciona con mal estado psicosocial debido a la soledad, entre otros factores, con resultados similares a los que encontramos en nuestro estudio.²⁵ Además, en un estudio realizado en adultos mayores en Cuba a nivel comunitario de zonas urbanas, se encontró que los factores sociales influyen en la administración inadecuada de medicamentos que conlleva a la polifarmacia, con hallazgos comparables a los nuestros.²⁶

Encontramos que el antecedente de caídas en nuestro estudio fue un factor asociado con problemas sociofamiliares en población urbana, al igual que en un estudio realizado en Perú de forma ambulatoria donde se encontró que las caídas de causa intrínseca y extrínseca tienen relación estadísticamente significativa con problemas sociales.²⁷ Mientras que en un estudio realizado en Estados Unidos en adultos mayores de una zona urbana se encontró que una mala capacidad de equilibrio tiene consecuencias negativas en el aspecto social del adulto mayor, como la dificultad de participación social.²⁸

Con respecto a los trastornos neurocognitivos, en nuestro estudio encontramos que era un factor asociado con problemas sociofamiliares en poblaciones adultas mayores de comunidades altoandinas. Al respecto, un estudio realizado en adultos mayores de una zona comunitaria de Chile, encontró que los pacientes con trastornos neurocognitivos tenían mayor riesgo sociofamiliar, con resultados que coinciden con nuestros hallazgos.²⁹ Asimismo, un estudio realizado en una población de adultos mayores de una zona rural de la India encontró que la multimorbilidad se asocia con problemas ambientales y los cambios sociales de la población.³⁰ Por último, se encontró que, a mayor edad, existe mayor riesgo de tener problemas sociales en la población rural; en la zona rural de China se realizó un estudio a personas mayores de 60 años donde se observó que a mayor edad se incrementaba el riesgo de problemas sociales, afectando sus derechos, por ejemplo, el acceso a los servicios públicos, resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.³¹

Este estudio se enfoca a los factores asociados con problemas sociofamiliares en poblaciones de grupos etarios similares, pero con procesos de envejecimiento modulados por factores ambientales y sociales diferentes. Por otra parte, el entorno social, refiriéndonos a accesos, redes,

servicios básicos y soporte familiar, es muy dispar en las poblaciones estudiadas, lo que se evidencia en la diferencia en los factores que se asocian con problemas sociofamiliares en cada una de ellas, lo que significaría que el tamizaje, diagnóstico y especialmente las intervenciones en ambos ámbitos deberían ser diferenciadas.^{32,33}

Se encontró que vivir solo representa un factor de riesgo importante de sufrir problemas sociales en las comunidades altoandinas; según el informe mundial de la OMS 2015, es importante detectar este grupo entre los adultos mayores para poder optimizar sus necesidades y permitir su adecuada cobertura mediante un plan de cuidados a largo plazo que potencie la capacidad funcional del adulto mayor generando una adecuada calidad de vida.⁹

Limitaciones

Es un estudio con diseño transversal, por lo que no puede evaluarse la causalidad entre las covariables y la variable dependiente, y variables asociadas con problemas sociofamiliares. El muestreo no probabilístico de ambos estudios podría afectar la representatividad de las conclusiones a nivel poblacional.

CONCLUSIONES

Los factores asociados con escaso soporte familiar en la población altoandina fueron la edad avanzada, vivir solo, la multimorbilidad, la existencia de trastornos neurocognitivos, la depresión y la polifarmacia, mientras que los factores asociados en población atendida por el servicio de geriatría en Lima-Callao fueron vivir solo, antecedente de caídas, depresión, bajo rendimiento físico, trastornos del equilibrio y la polifarmacia.

Pese a las limitaciones, éste es un estudio que compara dos poblaciones diferentes en relación

con los factores asociados con problemas socio-familiares y destaca la interdisciplinariedad con las que tendrían que ser evaluados los adultos mayores a nivel comunitario, en atención primaria, en comparación con los pacientes que requieren una evaluación de mayor complejidad, pues los requerimientos son diferentes e individuales, por tanto, estos resultados servirán para futuras intervenciones donde se realicen evaluaciones de manera diferenciada según el grado de fragilidad, dependencia funcional y multimorbilidad que tengan los pacientes. Es importante también tener en cuenta que los factores sociales influyen en todos los dominios de la capacidad intrínseca, necesaria para asegurar un envejecimiento saludable.

Por último, debe crearse un plan nacional de cada región con una visión holística, tomando en cuenta aspectos sociales, como el reto de la implementación y optimización de actividades de cuidados a largo plazo planteados por la OMS reforzando la capacidad funcional de los adultos mayores, determinante en la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Aranco N, Stampini M, Ibararán P, Medellín N. Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe. Banco Interamericano de Desarrollo. Resumen de políticas nº IDB-PB-273. Enero 2018.
2. Salech MF, Jara LR, Michea AL. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23 (1): 19-29.
3. Hernandez-Huayta J, Chavez-Meneses S, Carreazo NY. Salud y calidad de vida en adultos mayores de un área rural y urbana del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2016; 33 (4): 680-8. doi: 10.17843/rpmesp.2016.334.2551.
4. Alfaro-Alfaro N. Los determinantes sociales de la salud y las funciones esenciales de la salud pública social. *Salud Jalisco* 2014; 1 (1).
5. Decade of healthy ageing: baseline report. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. FIAPAM: América Latina envejece a pasos de gigante [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://fiapam.org/america-latina-envejece-a-pasos-de-gigante/>.
7. Banerjee A, Sadana R. Integrated care for older people (ICOPE): From Guidelines to demonstrating feasibility. *J Frailty Aging* 2020; 1-2.
8. Parodi JF, Runzer-Colmenares FM. Impacto del soporte social sobre la movilidad limitada en personas mayores de comunidades altoandinas peruanas. *Rev Panam Salud Pública* 2021; 45. doi: 10.26633/RPSP.2021.88.
9. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015.
10. Atención integrada para las personas mayores (ICOPE). Guía sobre la evaluación y los esquemas de atención centrados en la persona en la atención primaria de salud. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
11. D'Hyver de las Deses C, Alonso-Reyes MP, Herrera-Landero A, Aldrete-Velasco JA. Envejecimiento exitoso. Una visión entre médicos. *Med Int Méx.* 2019; 35 (1): 45-60. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2451>.
12. Piña-Basulto OI. Consideraciones bioéticas en la atención del envejecimiento. *Med Int Mex* 2012; 28 (6): 603-607.
13. Runzer F, Parodi JF. CEMENA Frailty Study. Figshare. Dataset 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13059011.v2>.
14. Urrunaga-Pastor D, Moncada-Mapelli E, Runzer-Colmenares F, Bailon-Valdez Z, Samper-Ternent R, Rodríguez-Mañas L, et al. Factors associated with poor balance ability in older adults of nine high-altitude communities. *Arch Gerontol Geriatr* 2018; 77: 108-114. doi: 10.1016/j.archger.2018.04.013.
15. Del Brutto OH, Mera RM, Recalde BY, Costa AF. Social determinants of health and risk of SARS-CoV-2 infection in community-dwelling older adults living in a rural Latin American setting. *J Community Health* 2021; 46 (2): 292-7. doi: 10.1007/s10900-020-00887-9.
16. Lee DR, Santo EC, Lo JC, Ritterman Weintraub ML, Patton M, Gordon NP. Understanding functional and social risk characteristics of frail older adults: a cross-sectional survey study. *BMC Fam Pract* 2018; 19 (1): 170.
17. Malmstrom K, Morley J. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia *JAMDA* 2013; 14: 531e532.
18. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864012702705>.
19. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud* 1988; 10 (2): 64-7. doi: 10.3109/09638288809164105.
20. Díaz-Cabezas R, Marulanda-Mejía F, Martínez-Arias MH. Prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en mayores de 65 años en una población urbana colombiana. *Acta Neurol Colomb* 2013; 29: 141-151.
21. Cabañero-Martínez MJ, Cabrero-García J, Richart-Martínez M, Muñoz-Mendoza CL, et al. Revisión estructurada de las escalas de depresión en personas mayores. *Int J Clin Health Psychol* 2007; 7 (3): 823-846.
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised

- European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48 (1): 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
23. Molés-Julio MP, Esteve-Clavero A, Lucas-Miralles MV, Folch-Ayora A. Factores asociados a la depresión en personas mayores de 75 años de edad en un área urbana. *Enferm Glob* 2019; 18 (55): 58-82. <https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.18.3.324401>.
 24. Philip KEJ, Polkey MI, Hopkinson NS, et al. Social isolation, loneliness and physical performance in older-adults: fixed effects analyses of a cohort study. *Sci Rep* 2020; 10: 13908. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70483-3>.
 25. Lim LL, Kua EH. Living alone, loneliness, and psychological well-being of older persons in Singapore. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011. doi: 10.1155/2011/673181.
 26. Serra-Urra M, Germán-Meliz JL. Polifarmacia en el adulto mayor. *Rev Haban Cienc Méd* 2013; 12 (1): 142-151.
 27. Silva-Fhon JR, Partezani-Rodrigues R, Miyamura K, Fuentes-Neira W. Causas y factores asociados a las caídas del adulto mayor. *Enferm Univ* 2019; 16 (1): 31-40.
 28. Lin HW, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: Epidemiology and functional impact. *Laryngoscope* 2012; 122: 1858-1861. doi: 10.1002/lary.23376.
 29. Chandía-Reyes V, Luengo-Martínez C. Relación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 con deterioro cognitivo en adultos mayores. *Gerokomos* 2019; 30 (4): 172-175.
 30. Hiremath SS. The health status of rural elderly women in India: A case study. *Int J Criminol Sociological Theory* 2012; 5 (3): 960-963.
 31. Feng W. Social exclusion of the elderly in contemporary China: One empirical study based on the surveys in six provinces. China Development Research Foundation.
 32. Lifshitz A. Edgar Morin y la educación médica del futuro. *Med Int Méx* 2019; 35 (2): 187-189.
 33. Marengoni A, Calderón-Larrañaga A. Health inequalities in ageing: towards a multidimensional lifecourse approach. *Lancet Public Health* 2020; 5 (7): e364-e365. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30093-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30093-1).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

Dafloxen F®

naproxeno sódico + paracetamol

ALIVIA EL DOLOR Y QUITA LA FIEBRE A TODA LA FAMILIA

Gripe, resfriado, dolor de cabeza, garganta, dental y menstrual.

- **Efecto analgésico**, antiinflamatorio y antipirético **más prolongado**¹
- **Efecto aditivo** y **potenciador** entre ambos fármacos¹
- **Inicio de acción** en un **tiempo más corto**¹



Suspensión / Supositorios / Tabletas



Dafloxen®

naproxeno sódico

Poder Antiinflamatorio

- **AINE** con **absorción gastrointestinal rápida y completa**²
- **Traumatismos, dolor muscular y articular**



Suspensión / Tabletas



Aviso de Publicidad No.: 203300202C1501

Dafloxen F® Supositorios Reg. Núm. 267M2003 SSA VI. Dafloxen F® Suspensión Reg. Núm. 415M95 SSA VI. Dafloxen® Suspensión Reg. Núm. 361M90 SSA V.

Referencias: 1. Información Para Prescribir (IPP). Dafloxen F® 2. Información Para Prescribir (IPPI). Dafloxen® Tabletas.

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

VIH y neuroinfección por sífilis

HIV and neuroinfection due to syphilis.

Jairo Enrique López-Aldana,¹ Karen Sulay Rodríguez-Díaz,¹ Agustín Vega-Vera,² Daniel Hernando Flórez-Valencia,³ Francia María Muñoz-Ardila³

Resumen

OBJETIVO: Analizar el perfil sociodemográfico y clínico de pacientes con sífilis en el sistema nervioso central en coinfección por VIH.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, con pacientes diagnosticados con VIH quienes cursaban con neurosífilis confirmada mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 18 años, así como haberse realizado estudios de líquido cefalorraquídeo, imagenológicos del sistema nervioso central o ambos. Las mediciones principales del estudio fueron días de estancia hospitalaria, tiempo de diagnóstico de VIH, carga viral, síntomas neurológicos y características del líquido cefalorraquídeo.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes, todos se encontraban en estadio C de VIH, el conteo de CD4 estaba por debajo de 200 CD4 en 6/9 pacientes. De los síntomas predominó la cefalea, alteraciones del estado de conciencia, fiebre, síntomas meníngeos en 4/9 pacientes y alteración del lenguaje en 3/9.

CONCLUSIONES: Aunque es necesario ampliar la muestra para obtener mayor poder estadístico, este artículo permitió el inicio de la construcción del comportamiento de la neurosífilis en pacientes con VIH.

PALABRAS CLAVE: Sífilis; neurosífilis; VIH.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the sociodemographic and clinical profile of patients with syphilis in the central nervous system in HIV co-infection.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, observational and retrospective study was carried out at the University Hospital of Santander, in which patients diagnosed with HIV were included who had neurosyphilis confirmed by the study of cerebrospinal fluid. The inclusion criteria were age over 18 years as well as having performed cerebrospinal fluid studies and/or central nervous system imaging studies. The main measurements of the study were days of hospital stay, time since diagnosis of HIV, viral load, neurological symptoms and characteristics of the cerebrospinal fluid.

RESULTS: All patients were in stage C of HIV, the CD4 count was below 200 CD4 in 6/9 patients. Headache, alterations in the state of consciousness, fever, meningeal symptoms with 4/9, and language alteration in 3/9 predominated as main symptoms.

CONCLUSIONS: Although it is necessary to expand the sample to obtain greater statistical power, this article allowed the beginning of the construction of the behavior of neurosyphilis in patients with HIV.

KEYWORDS: Syphilis; Neurosyphilis; HIV.

¹ Internista.

² Infectólogo internista. Hospital Universitario de Santander, Santander, Colombia.

³ Médico general, Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia.

Recibido: 5 de febrero 2022

Aceptado: 24 de junio 2022

Correspondencia

Daniel Hernando Flórez Valencia
florezdaniel691@gmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Aldana JE, Rodríguez-Díaz KS, Vega-Vera A, Flórez-Valencia DH, Muñoz-Ardila FM. VIH y neuroinfección por sífilis. Med Int Méx 2023; 39 (1): 33-38.

ANTECEDENTES

La sífilis es una infección de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum*, se caracteriza por atravesar distintas fases de la enfermedad a medida que progresa su gravedad. A pesar de que en la actualidad se cuenta con un tratamiento eficaz para su erradicación, es considerada un problema en salud pública.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2020 hubo 7.1 millones de infecciones nuevas por sífilis, que a su vez incrementa el riesgo de infección por VIH.² La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó en 2012 aproximadamente un millón de casos ya existentes de sífilis en mujeres y 992,000 casos en hombres en la Región de las Américas.³

Por otra parte, se ha visto una relación de sinergia entre el VIH y la sífilis, puesto que la sífilis puede aumentar el riesgo de transmisión y adquisición del VIH, de la misma forma en que el VIH afecta la presentación, progresión y respuesta al tratamiento de la sífilis. En personas inmunosuprimidas se observa una manifestación de sífilis más grave o atípica.⁴ Se ha sugerido que *Treponema pallidum* invade el sistema nervioso central de manera temprana en pacientes con VIH y sífilis, quienes pueden tener más probabilidades de fracasar en el tratamiento de la sífilis y llegar a padecer neurosífilis.⁵ La probabilidad de padecer neurosífilis se ha relacionado con el grado de inmunosupresión causada por el VIH, de modo que los pacientes con un recuento de $CD4 \leq 350$ células/ μ L tienen una afectación neurológica tres veces mayor.⁴

Se ha estimado una gran incidencia de neuroinfección en países en desarrollo; sin embargo, presenta una clínica sumamente diversa, conociéndose como “la gran imitadora”, al simular otro tipo de infección, lo cual tiende a causar un subdiagnóstico de la enfermedad.⁶ La neurosífilis

se clasifica como temprana o tardía, a su vez, la primera se divide en neurosífilis asintomática, meningitis sintomática, sífilis ocular, otosífilis y sífilis meningovascular; la fase tardía se divide en paresia generalizada y tabes dorsal. El progreso de temprana a tardía puede demorar meses e incluso años.¹ Una de las manifestaciones más controvertidas es la forma asintomática, pues estudios han reportado mayor nivel de deterioro neurocognitivo en pacientes VIH positivos con sífilis temprana, pero sin el diagnóstico de neurosífilis; sin embargo, estos hallazgos aún están en discusión.⁴

En Latinoamérica se han realizado limitados estudios referentes al estudio de la neurosífilis en concomitancia con VIH. Quintero y su grupo realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de Pereira, Colombia, que reportó mayor prevalencia de neurosífilis en hombres, de los cuales el 25% tenían coinfección con VIH. Asimismo, observaron predominio de la manifestación de neurosífilis tardía, con la clínica típica de manifestaciones neuropsiquiátricas.⁶ Villarreal y su grupo hicieron un estudio transversal realizado en una cárcel de Bolivia para determinar la prevalencia de VIH, sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual, donde concluyeron que efectivamente en la población penitenciaria se observa mayor prevalencia de estas enfermedades en comparación de la población en general.⁷ Por otra parte, Poliseli y su grupo realizaron un estudio retrospectivo de 27 casos, con el objetivo de describir la clínica y paraclínica en pacientes con neurosífilis y VIH, en el que predomina la neurosífilis temprana sintomática, por otra parte, encontraron en los pacientes sintomáticos un recuento bajo de linfocitos T CD4.⁵ En vista de la escasa bibliografía referente a la clínica y sociodemografía en Colombia de neurosífilis en concomitancia con VIH, se decidió realizar este estudio observacional descriptivo, con la intención de obtener una caracterización de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de pacientes con neuroinfección por sífilis admitidos en el Hospital Universitario de Santander en el periodo de 2013 a 2017. Se incluyeron pacientes VIH ya diagnosticados o diagnosticados durante la hospitalización que llegaron al HUS en el periodo de estudio con alteración en el examen neurológico a los que se les diagnosticara infección por sífilis en el sistema nervioso central. Como criterios de inclusión se estableció edad mayor de 18 años, así como haber realizado estudios de líquido cefalorraquídeo, estudios imagenológicos del sistema nervioso central o ambos. Las mediciones principales del estudio fueron días de estancia hospitalaria, tiempo de diagnóstico de VIH, carga viral, síntomas neurológicos y características del líquido cefalorraquídeo con la finalidad de describir las características clínico-patológicas con base en frecuencia o promedios.

Consideraciones éticas

Este estudio se pretende realizar garantizando la no vulneración de los derechos de los participantes, para lograrlo se tuvieron en cuenta los lineamientos nacionales e internacionales en relación con la bioética como lo indican las pautas éticas internacionales preparadas por el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (CIOMS), el reporte de Belmont y la declaración de Helsinki, así como la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la República de Colombia.

RESULTADOS

Se realizó un análisis retrospectivo usando los datos de historias clínicas de pacientes que curaban con neurosífilis en coinfección con VIH.

Se obtuvieron 9 casos que cumplían criterios de inclusión, diagnosticados mediante líquido cefalorraquídeo y VDRL en quienes se realizó una caracterización sociodemográfica, clínica y paraclínica.

En cuanto al perfil sociodemográfico se encontró una edad promedio de 36.8 años, con predominio de pacientes masculinos, solteros y seguridad social subsidiada. **Cuadro 1**

Respecto a los datos hospitalarios, se observó un tiempo de diagnóstico previo de VIH de 0.7 años. Solamente 4 de los 9 casos recibían tratamiento antirretroviral. El tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta la consulta fue de 20.7 días. Seis pacientes tenían un conteo CD4 mayor de 200. **Cuadro 2**

De los síntomas, predominó la cefalea junto con alteración del estado de conciencia y fiebre en 4/9 pacientes, seguida de alteración en el polígono de sustentación (3/9), vómito en proyectil (2/9) y otros (1/9). **Cuadro 3**

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con neurosífilis (n = 9)

Variables demográficas	
	Promedio
Edad	36.8
	Núm.
Sexo masculino	7
Procedencia del área metropolitana Bucaramanga	6
Estado civil	
Soltero	6
Otro	1
Seguridad social subsidiada	8
Nivel educativo	
Primaria	4
Bachiller	4
Ninguno	1

Cuadro 2. Datos hospitalarios de los pacientes con neurosífilis (n = 9)

Datos hospitalarios	
	Promedio
Días entre el inicio de los síntomas y consulta	20.7
Días de estancia hospitalaria	18.7
Peso	59
Tiempo de diagnóstico del VIH (años)	0.7
CD4	203.2
Carga viral	613325.1
	Núm.
Estadio VIH C	9
Estadio VIH CDC	
200-499	3
< 200	6
Tratamiento antirretroviral al ingreso	
No	5
Sí	4
Desenlace	
Vivo	7
Muerto	2

Cuadro 3. Descripción de los síntomas de pacientes con neurosífilis (n = 9)

Síntomas	Núm.
Cefalea	4
Alteración del estado de conciencia	4
Alteración del polígono de sustentación	3
Vómito en proyectil	2
Otros	1

Entre otras alteraciones neurológicas se encontraron convulsiones en 2/9 pacientes, síntomas meníngeos (4/9), alteración del lenguaje (3/9), síntomas cerebelosos (2/9), convulsiones (2/9) y pérdida del control de esfínteres (1/9). **Cuadro 4**

Al momento del diagnóstico estos pacientes tenían un promedio de CD4 de 203.3 con

carga viral de 613325. Según el estadio VIH, los 9 pacientes se encontraban en estadio C, mientras que según la clasificación CDC, 3/9 pacientes tenían entre 200 y 499 de CD4 y 6/9 por debajo de 200 de CD4. De los 9 pacientes, 4 recibían tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico.

A todos los pacientes se les realizó punción lumbar, de los que solo 3 tuvieron una presión de apertura patológica. El estudio citoquímico se encontraba alterado en 5 pacientes, el VDRL en líquido cefalorraquídeo se encontró positivo en 8 sujetos. **Cuadro 5**

Las manifestaciones radiológicas se documentaron por TAC sin contraste en 7 pacientes, de

Cuadro 4. Déficit neurológico en pacientes con neurosífilis (n = 9)

Déficit neurológico	Núm.
Alteración estado de conciencia	5
Síntomas meníngeos	4
Fiebre	4
Alteración del lenguaje	3
Convulsiones	2
Síntomas cerebelosos	2
Pérdida de control de esfínteres	1

Cuadro 5. Estudio de punción lumbar y líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con neurosífilis (n = 9)

Punción lumbar y líquido cefalorraquídeo en pacientes con neurosífilis	Núm.
Presión de apertura elevada > 15mm H ₂ O	3
Citoquímico patológico	5
Aspecto claro del LCR	8
Glóbulos blancos en LCR > 5	3
Proteínas en LCR elevadas	4
Glucosa en LCR disminuida	2
VDRL en LCR positivo	8

los que uno mostró un resultado patológico con lesiones hipodensas a nivel del lóbulo frontal, parietal, temporal, ganglios basales, periventricular y sustancia blanca, junto con edema cerebral y efecto de masa. Dos pacientes cursaron con infección por otro oportunista concomitante, criptococosis y tuberculosis en el sistema nervioso central.

La prevalencia de sífilis en el sistema nervioso central en nuestro estudio fue del 2.3%; la tasa de mortalidad de la población total fue del 0.5%, la tasa de mortalidad de la población con sífilis en el sistema nervioso central fue del 22.2%.

DISCUSIÓN

En este estudio se analizó el perfil demográfico y clínico de pacientes con sífilis en el sistema nervioso central y coinfección por VIH. Se encontró que la mayoría de la población era masculina, con nivel socioeconómico y educativo bajo, lo que fue propuesto como factor de riesgo principal de contraer la infección según el estudio de Villarroel y su grupo, en el que evaluaron la prevalencia y los factores de riesgo asociados con sífilis en una prisión de Bolivia.⁷ De igual forma, en Colombia, se evaluó el perfil clínico y sociodemográfico de la sífilis en pacientes de un hospital universitario en Pereira. En este estudio, los hombres representaron el 75% de la población estudiada y el 25% tenía infección por VIH. El diagnóstico se estableció mediante el líquido cefalorraquídeo y las manifestaciones clínicas más predominantes fueron la alteración del estado de conciencia y el deterioro neurocognitivo.⁶

A su vez, en este estudio se encontró que los síntomas predominantes fueron la cefalea, las alteraciones del estado de conciencia y la fiebre junto con alteraciones neurológicas, como alteración del lenguaje, síntomas meníngeos y convulsiones. Esto difiere de los hallazgos

del estudio de Argemi y su grupo que evaluó retrospectivamente 13 casos de pacientes con neurosífilis en un hospital universitario de Strasbourg, donde el 69.2% de la población tuvo principalmente daño visual con uveítis posterior, panuveítis y papilitis.⁸ Por otra parte, en el actual reporte el conteo de CD4 según la clasificación de la CDC estaba en su mayoría por debajo de 200 CD4. En el estudio de Argemi y colaboradores 5 de los 13 pacientes tenían coinfección por VIH y el conteo de CD4 era menor de 440 al momento del diagnóstico.⁸

La prevalencia de sífilis en pacientes con VIH fue evaluada por Bourouache y su grupo en un hospital regional de Agadir, Marruecos. El diagnóstico de sífilis se basó en la detección de sífilis en suero o líquido cefalorraquídeo. En cuanto a la población de 481 que fueron positivos para sífilis, solo 3 fueron diagnosticados con neurosífilis, todos en hombres y se demostró una correlación positiva significativa entre el VIH y la sífilis ($r = 0.828$; $p = 0.042$).⁹ En nuestros pacientes, el diagnóstico también se estableció mediante el estudio citoquímico y el VDRL en el líquido cefalorraquídeo, el cual fue positivo en el 88.8% de los casos. Estas herramientas de diagnóstico son valiosas ya que, según Ceccarelli y su grupo la neurosífilis se caracteriza por síntomas neurológicos, pero en ocasiones ésta puede comportarse de manera asintomática y su diagnóstico debe basarse en los estudios de líquido cefalorraquídeo.¹⁰

Sin embargo, el diagnóstico se ha complementado con imágenes, en nuestro caso se realizó TAC sin contraste en 7 de los pacientes, pero solo uno mostró lesiones hipodensas en los lóbulos y los ganglios basales junto con edema y efecto de masa. Los hallazgos en la resonancia magnética nuclear fueron usados por Skalnaya y su grupo para el diagnóstico en 2 pacientes con síntomas neurológicos y antecedente de infección por sífilis. Estas imágenes reflejaron

lesiones hiperintensas sobre todo a nivel de T2 y de los lóbulos frontal, temporal y parietal.¹¹

CONCLUSIONES

Los casos presentados y su abordaje tuvieron un comportamiento similar a los de la bibliografía disponible actualmente. A pesar del limitado poder estadístico, este artículo logra establecer la clínica y perfil sociodemográfico más reiterativos que de hecho concuerda con estudios previos, lo cual permitirá el inicio de la construcción del comportamiento de los pacientes con neurosífilis y VIH en Colombia para así lograr una mejor caracterización y reconocimiento de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosyphilis: an age-old problem that is still relevant today. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017; 46: 69-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.002>.
- Infecciones de transmisión sexual [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: [https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
- Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS | Sífilis [Internet]. 2019. [cited 2022 Jan 21]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14869:sti-syphilis&Itemid=3670&lang=es.
- Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol* 2018; 18 (3): 211-8.
- Poliseli R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC, Hernandez AV. Neurosyphilis in HIV-infected patients: Clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 2008; 35 (5): 425-9. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181623853.
- Quintero-Moreno JF, Valencia-Vásquez A, Aguirre-Castañeda C. Clinical and socio-demographic profile of neurosyphilis: A retrospective study in a reference centre in Colombia. *Rev Neurol* 2019; 69 (2): 53-8. doi: 10.33588/rn.6902.2018381.
- Villaruel M, Montaña K, Flores P, Jeannot E, Flores A, Cossio N, Valencia C, et al. Sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes tipo 2 y hepatitis B en una prisión de mujeres en Cochabamba, Bolivia: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Española Sanid Penit* 2018; 20: 48-55.
- Argemi X, Hansmann Y, Martin M, Lefebvre N, Douiri N, Christmann D, et al. La neurosyphilis, étude rétrospective de 13 cas survenus aux hôpitaux universitaires de Strasbourg. *J Fr Ophtalmol* 2017; 40 (8): 654-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.03.007>.
- Bourouache M, Mimouni R, Nejmeddine M, Chadli S, Benmeliani F, Sardi J, et al. The prevalence of syphilis in HIV-seropositive patients: A retrospective study at the regional hospital in Agadir, Morocco. *Pan Afr Med J* 2019; 33: 1-8.
- Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, Innocenti G Pietro, Celani L, Cavallari EN, et al. Diagnostic issues of asymptomatic neurosyphilis in HIV-positive patients: A retrospective study. *Brain Sci* 2019; 9 (10): 1-9. doi: 10.3390/brainsci9100278.
- Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, Averchenkov D, Grazhdantseva L, Frigo N, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci* 2019; 69: 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.033>.

Probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19

Probability of hospitalization for chronic degenerative diseases in patients with COVID-19.

Enrique Villarreal-Ríos,¹ María Guadalupe Ángeles-Correa,¹ Liliana Galicia-Rodríguez,¹ Gabriel Frontana-Vázquez,² Emma Rosa Vargas-Daza,¹ Sergio Javier Monroy-Amaro,³ Viridiana Ruiz-Pinal,³ Javier Dávalos-Álvarez,⁴ Shaid Santibáñez-Beltrán⁴

Resumen

OBJETIVO: Determinar la probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Cohorte retrospectiva efectuada en pacientes con COVID-19, confirmada por RT-PCR. Se integraron dos grupos de estudio, el grupo expuesto integrado por tres subgrupos, exclusivamente diabetes mellitus, exclusivamente hipertensión arterial y exclusivamente obesidad; el grupo no expuesto fue aquel en el que se descartó cualquier comorbilidad crónica. Se calculó riesgo relativo, regresión logística múltiple y cálculo de probabilidad del evento (hospitalización).

RESULTADOS: El riesgo relativo de hospitalización en diabetes fue de 3.59 (IC95%; 2.44-5.29), de 3.20 (IC95%; 2.10-4.87) en hipertensión y de 2.56 (IC95%; 1.72-3.81) en obesidad. La ecuación de regresión múltiple fue $y = -1.358 + 2.388$ (diabetes mellitus) + 2.005 (hipertensión arterial sistémica) + 1.458 (obesidad). La probabilidad de hospitalización cuando no había enfermedad crónica fue del 20.6%, cuando coexistía una enfermedad crónica la probabilidad varió entre 52.5 y 73.5%, cuando había dos enfermedades crónicas varió entre 89.1 y 95.4%, y cuando había tres enfermedades la probabilidad de hospitalización fue del 98.9%.

CONCLUSIONES: En el contexto de la probabilidad de hospitalización cuando coexiste una enfermedad crónico-degenerativa o se encuentra ausente, la investigación evidencia la diferencia en estos dos escenarios, así lo revelan los más de 70 puntos porcentuales identificados en los escenarios extremos, condición que, llevada al terreno clínico-epidemiológico, reafirma como factor de riesgo de hospitalización la coexistencia de enfermedad crónico-degenerativa.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; riesgo; hospitalización; enfermedad crónica.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the probability of hospitalization for chronic degenerative disease in patients with COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort in patients with COVID-19, confirmed by RT-PCR. Two study groups were integrated, the exposed group made up of 3 subgroups, exclusively diabetes mellitus, exclusively arterial hypertension and exclusively obesity; the unexposed group was the one in which any chronic comorbidity was ruled out. Relative risk, multiple logistic regression and probability calculation of the event (hospitalization) were used.

RESULTS: The relative risk for hospitalization in diabetes was of 3.59 (95%CI; 2.44-5.29), 3.20 (95%CI; 2.10-4.87) in hypertension and 2.56 (95%CI; 1.72-3.81) in obesity. The multiple regression equation was $y = -1.358 + 2.388$ (diabetes mellitus) + 2.005 (systemic

¹ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Hospital General Regional 2, Instituto Mexicano del Seguro Social Querétaro, México.

³ Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁴ Unidad de Medicina Familiar 17, Instituto Mexicano del Seguro Social Querétaro, México.

Recibido: 8 de febrero 2022

Aceptado: 30 de marzo 2022

Correspondencia

Enrique Villarreal Ríos
enriquevillarrealrios@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Villarreal-Ríos E, Ángeles-Correa MG, Galicia-Rodríguez L, Frontana-Vázquez G, Vargas-Daza ER, Monroy-Amaro SJ, Ruiz-Pinal V, Dávalos-Álvarez J, Santibáñez-Beltrán S. Probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19. Med Int Méx 2023; 39 (1): 39-45.

arterial hypertension) + 1458 (obesity). The probability of hospitalization when there was no chronic disease was of 20.6%, when there was a chronic disease the probability fluctuated between 52.5% and 73.5%, when there were two chronic diseases it varied from 89.1% to 95.4%, and when there were three diseases the probability of hospitalization was of 98.9%.

CONCLUSIONS: In the context of the probability of hospitalization when there is a chronic degenerative disease or it is absent, the research shows the difference in these two scenarios, as revealed by the more than 70 percentage points identified in the extreme scenarios, a condition that, led to the clinical field, reaffirms the presence of chronic degenerative disease as a risk factor for hospitalization.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Risk; Hospitalization; Chronic disease.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 surgió la pandemia por el virus SARS-CoV-2, un β -coronavirus originado en China. Desde el inicio hasta octubre de 2021 el número de casos confirmados de COVID-19 fue de 244 millones en todo el mundo y en América de alrededor de 93 millones.¹⁻⁴

Ante este escenario la demanda hospitalaria y la coexistencia de enfermedades crónico-degenerativas han sido un punto medular para los sistemas de salud en todo el mundo, al respecto no puede negarse que la hospitalización de pacientes con COVID-19 en estado crítico ha ocupado la mayor parte de los espacios hospitalarios disponibles y del presupuesto destinado a la salud; de igual forma, la coexistencia de enfermedades crónico-degenerativas se ha identificado asociada con la gravedad del cuadro.⁵⁻¹⁰

En torno a las enfermedades crónico-degenerativas, debe reconocerse que es producto del progreso de la medicina y contradictoriamente se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud no resueltos por el sistema de salud; en la actual pandemia la asociación entre en-

fermedad crónico-degenerativa y demanda de servicios hospitalarios es una realidad.^{11,12}

La explicación en torno a la gravedad del cuadro agudo de COVID-19 en pacientes con enfermedad crónico-degenerativa se establece en relación con el proceso inflamatorio crónico característico de la enfermedad crónica y con el proceso agudo derivado del COVID-19.^{13,14}

Entre las enfermedades crónicas identificadas como factor asociado con la gravedad de la COVID-19 y, en consecuencia, con la demanda de servicios hospitalarios está la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica y la obesidad; estas enfermedades tienen en común el alto estrés oxidativo celular y el reclutamiento de células inmunológicas con alta elevación en las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y leptina, así como la disminución de la interleucina 10 y adiponectina, condición que favorece manifestaciones sistémicas particularmente en los vasos sanguíneos, lo que no induce la lesión o pérdida de la funcionalidad inmediata en el tejido infiltrado, pero sí un estado de inflamación sistémica de bajo grado.¹⁴

En el contexto de la pandemia por COVID-19 poder predecir la demanda de servicios hospitalarios a partir de las características de la población es una necesidad para el clínico y los tomadores de decisiones; ante ello, el desarrollo de modelos multivariados que permitan acercarse a la realidad y plantear escenarios contribuye a la solución de la demanda de servicio.^{6,15}

Ante lo señalado, el objetivo de este artículo es determinar la probabilidad de hospitalización por enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva efectuada con expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con COVID-19 en una institución de Seguridad Social de la ciudad de Querétaro, México, de marzo de 2020 a marzo de 2021.

Se integraron 2 grupos de estudio, el primer grupo (considerado expuesto) estuvo conformado por 3 subgrupos definidos a partir de la existencia de enfermedad crónico-degenerativa, específicamente diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad; en cada caso el subgrupo lo conformó la existencia única y exclusiva de una de las enfermedades mencionadas. El segundo grupo (considerado no expuesto) se integró con pacientes con ausencia de las enfermedades crónico-degenerativas señaladas. En todos los casos el diagnóstico fue establecido por el médico tratante y confirmado en el expediente clínico electrónico.

Se incluyeron pacientes mayores de 20 años atendidos en el sistema de salud, con prueba RT-PCR positiva para COVID-19, con padecimiento único de las enfermedades crónico-degenerativas mencionadas, y que contaron con información completa en el expediente clínico electrónico. Se excluyeron los sujetos con enfermedades oncológicas e inmunosupresoras.

El tamaño de muestra se calculó para cada una de las 3 enfermedades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad) utilizando la fórmula para diseño de cohorte, con nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo ($Z_{\alpha} = 1.64$), poder de la prueba del 80% ($Z_{\beta} = 0.84$), asumiendo que en los pacientes con diabetes mellitus el riesgo relativo de hospitalización era de 2.25 (n calculada = 38), de hipertensión arterial de 2.00 (n calculada = 32) y de obesidad de 2.25 (n calculada = 80). El tamaño de la muestra del grupo no expuesto (sin enfermedad crónico-degenerativa, n = 132) fue el mismo utilizado con cada una de las enfermedades.

Se utilizó la técnica muestral aleatoria simple, usando como marco muestral la base de datos institucional de pacientes con COVID-19 positivos por RT-PCR.

Se estudió la edad y el sexo; la hospitalización se identificó con el registro de la institución de salud; se identificaron las comorbilidades diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad diagnosticadas por el médico tratante y confirmadas en el expediente clínico electrónico.

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, porcentajes, prueba χ^2 , prueba t para muestras independientes, riesgo relativo, intervalo de confianza para riesgo relativo, modelo de regresión logística múltiple con las enfermedades mencionadas. A partir de la información generada se calculó la probabilidad de ocurrencia del evento para diferentes escenarios ($1/1+e^{-y}$).

El protocolo de investigación fue registrado y aceptado ante el Comité de Ética e Investigación de la institución. No se utilizó un formato de consentimiento informado debido a que se trabajó con expedientes clínicos; sin embargo, la información recolectada de cada paciente se manejó de manera confidencial evitando el uso

del nombre completo y el número de seguridad social, sustituyéndolo por folios.

RESULTADOS

En la población con hipertensión arterial sistémica el promedio de edad fue de 65.78 años (IC95%; 60.59-70.98), con predominio del sexo masculino: 52.3% (IC95%; 29.8-65.1). El **Cuadro 1** muestra la información de las características sociodemográficas de los grupos.

La edad promedio en el grupo de pacientes hospitalizados fue de 53.98 años y en los ambulatorios de 40.19 años, estadísticamente estos valores fueron diferentes (t = 7.88, p = 0.000). El sexo se comportó igual en los dos grupos. En el **Cuadro 2** se muestra la información.

La prevalencia de hospitalización en el grupo de pacientes con diabetes mellitus fue del

73.7% y en el grupo sin comorbilidad crónica la prevalencia de hospitalización fue del 20.5% (p = 0.000), RR = 3.59 (IC95%; 2.44-5.29). El **Cuadro 3** muestra la información en relación con los pacientes con hipertensión arterial sistémica y obesidad.

El modelo de regresión que explica el riesgo de hospitalización (p = 0.000) en pacientes con COVID-19 incluye diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad. El **Cuadro 4** indica los coeficientes. La ecuación de regresión es y = -1.358 + 2.388 (diabetes mellitus) + 2.005 (hipertensión arterial sistémica) + 1.458 (obesidad).

La probabilidad más alta de requerir hospitalización (98.9%) ocurrió cuando existía antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad; cuando se asociaron diabetes mellitus e hipertensión arterial (95.4%) hubo mayor probabilidad de hospitalización que

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes con COVID-19 por enfermedad crónico-degenerativa

Variables	Diabetes mellitus (n = 38)	Hipertensión arterial sistémica (n = 32)	Obesidad (n = 80)	Sin comorbilidad (n = 132)
Promedio de edad (años)	54.50 (IC95%; 50.16-58.84)	65.78 (IC95%; 60.59-70.98)	42.19 (IC95%; 39.64-44.73)	41.15 (IC95%; 38.60-43.71)
Sexo	68.4	52.3	56.2	55.4
Masculino (%) ^b	(IC95%; 52.9-83.9)	(IC95%; 29.8-65.1)	(IC95%; 45.1-67.3)	(IC95%; 46.3-63.1)

Cuadro 2. Comparación de edad y sexo en los grupos hospitalizados y ambulatorios

Categoría	Hospitalización		χ ²	p	RR	IC95%	
	Sí	No				Inferior	Superior
	Masculino	42.3				57.7	0.007
Femenino	41.8	58.2					

Parámetro	Hospitalización		t	p
	Sí	No		
	Promedio ± DE	53.98 ± 16.52		

Cuadro 3. Comparación de las comorbilidades en los grupos hospitalizados y ambulatorios

Comorbilidad	Hospitalización (%)		χ^2	p	RR	IC95%	
	Sí	No				Inferior	Superior
Diabetes mellitus (n = 38)	73.7	26.3	38.19	0.000	3.59	2.44	5.29
Sin comorbilidad crónica (n = 132)	20.5	79.5					
Hipertensión arterial sistémica (n = 32)	65.6	34.4	25.38	0.000	3.20	2.10	4.87
Sin comorbilidad crónica (n = 132)	20.5	79.5					
Obesidad (n = 80)	52.5	47.5	23.30	0.000	2.56	1.72	3.81
Sin comorbilidad crónica (n = 132)	20.5	79.5					

Cuadro 4. Modelo múltiple de comorbilidades como factor de riesgo de hospitalización en pacientes con COVID-19

	χ^2	p		
	53.95	0.000		
Variable	Coficiente	RM ajustada	Estadístico	p
Diabetes mellitus	2.388	10.889	31.27	0.000
Hipertensión arterial sistémica	2.005	7.424	21.71	0.000
Obesidad	1.458	4.298	21.99	0.000
Constante	-1.358			

Se excluyó del modelo la edad porque se comprobó multicolinealidad con diabetes mellitus e hipertensión arterial.

cuando coexistía diabetes mellitus y obesidad (92.3%) y que cuando coexistía obesidad e hipertensión arterial (89.1%). La probabilidad más alta de hospitalización con una sola enfermedad crónico-degenerativa ocurrió cuando estaba presente la diabetes mellitus (73.5%). En el **Cuadro 5** se muestra la información.

DISCUSIÓN

La investigación que ha surgido en el transcurso de la pandemia es realmente apasionante, se han probado teorías, identificado relaciones causales, definido esquemas de manejo, establecido acciones de prevención y los resultados son aportaciones científicas que se han incorporado al manejo de la población y han pasado a formar parte del estado del arte del tema. En ese con-

texto se ubica el artículo que aquí se presenta y en ello radica su importancia, contribuye a la generación de conocimiento.

Como acierto metodológico puede mencionarse la integración de los subgrupos de exposición, en este caso integrarlos exclusivamente con una enfermedad crónico-degenerativa permite tener un análisis más concreto, de igual forma, la integración del grupo control a partir de la ausencia de enfermedad crónico-degenerativa se da en este mismo sentido. La trascendencia de lo señalado radica en el peso que como factor de riesgo de hospitalización tiene cada enfermedad crónico-degenerativa; si bien estas enfermedades tienen en común el proceso inflamatorio crónico, el comportamiento es diferente en cada padecimiento, información de

Cuadro 5. Probabilidad de ocurrencia de hospitalización

Sin enfermedad crónico-degenerativa	Hospitalización (probabilidad en porcentaje)						
	Una comorbilidad			Dos comorbilidades			Tres comorbilidades
	Obesidad	Hipertensión arterial sistémica	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial sistémica y obesidad	Diabetes mellitus y obesidad	Diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad
20.6	52.5	65.8	73.5	89.1	92.3	95.4	98.9

importancia clínica y para la planeación de los servicios de salud.

Sin embargo, debe señalarse como debilidad el tamaño de muestra de cada grupo y subgrupo, lo ideal sería tener tamaños de muestra más grandes, no obstante, debe mencionarse que la significación estadística está presente y lo más probable es que al incrementar el tamaño de muestra se vuelva más significativa, condición que no modifica el estado de cosas.

El peso de cada enfermedad crónico-degenerativa mantiene el mismo orden en el análisis de regresión simple y múltiple, la diabetes siempre ocupa el primer lugar como factor de riesgo de hospitalización y la obesidad el último, la probabilidad de hospitalización entre estas dos enfermedades tiene diferencia de 20 puntos porcentuales, referencia considerable desde el punto de vista epidemiológico. Este comportamiento se ha reportado en la bibliografía, en lo publicado se identifica la asociación entre diabetes y susceptibilidad a enfermedades infecciosas¹⁶ y, de igual forma, la relación entre diabetes y mortalidad.¹⁷ Sin embargo, al respecto debe señalarse que lo publicado no identifica claramente si la población estudiada padece exclusivamente diabetes o si coexiste con alguna otra enfermedad crónica, de ser así, se pierde

el control de la variable, condición que sí se cuidó en la investigación que aquí se presenta, por ello en el evento de estudio, que en este caso es la hospitalización, puede identificarse el peso específico de cada una de las enfermedades crónicas; esto, sin duda, es información que debe rescatarse y marca diferencia con otros estudios, aunado a ello la comparación no podría realizarse directamente, tendría que considerarse una aproximación.

La edad se ha identificado como factor de riesgo de gravedad y mortalidad en COVID-19, es verdad que en este artículo el tema es la hospitalización y también es verdad que se relaciona con la gravedad; no obstante lo señalado, en el modelo de regresión múltiple presentado no se incluyó la variable edad, planteamiento que puede ser criticado. Al respecto deberá señalarse que, al incluir la edad en el modelo de regresión junto con la diabetes y la hipertensión, se aprecia la violación de uno de los supuestos de la regresión, la colinealidad,¹⁸ en función de ello se eliminó. La explicación epidemiológica de la colinealidad contempla el comportamiento de la prevalencia de diabetes y de hipertensión que crece a medida que la población envejece. Una alternativa para resolverlo puede ser el análisis estratificado por grupos etarios; sin embargo, es motivo de otra investigación.

El análisis bivariado presenta como medida de asociación el riesgo relativo, esto es correcto para un diseño de cohorte; sin embargo, el análisis múltiple utiliza razón de momios, lo que podría considerarse una inconsistencia, no obstante, es una particularidad del análisis de regresión y es correcto su uso. Aunado a ello debe insistirse en que las razones de momios ajustadas mostradas en el modelo múltiple son muy superiores a los valores de los riesgos relativos, ésta es una condición técnica, siempre será mayor la razón de momios que el riesgo relativo y siempre será una aproximación al riesgo relativo.

CONCLUSIONES

En el contexto de la probabilidad de hospitalización cuando existe enfermedad crónico-degenerativa o se encuentra ausente, la investigación evidencia la diferencia en estos dos escenarios, así lo revelan los más de 70 puntos porcentuales identificados en los escenarios extremos, condición que, llevada al terreno clínico epidemiológico, reafirma como factor de riesgo de hospitalización la existencia de enfermedad crónico-degenerativa.

REFERENCIAS

1. Open database. COVID-19: casos confirmados a nivel mundial por continente 2021. Statista; 2021. <https://es.statista.com/estadisticas/1107712/covid19-casos-confirmados-a-nivel-mundial-por-region/>.
2. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. OMS, 2020. <http://who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
3. Secretaría de Salud. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO. Ciudad de México: SSA, 2021. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/689974/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.12.31.pdf.
4. Open database: Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center: Mortality analyses. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
5. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and forecast during an emergency response. *JAMA Intern Med* 2020; 323 (16): 1545-1546. doi:10.1001/jama.2020.4031
6. Ministerio de Salud de Chile. Unidad de Gestión Centralizada de Camas, UGCC. Santiago, Chile: MINSAL; 2018. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/Informe-UGCC-2014-2018.pdf>.
7. Litton E, Bucci T, Chavan S, Ho YY, Holley A, Howard G, et al. Surge capacity of intensive care units in case of acute increase in demand caused by COVID-19 in Australia. *Med J Aust* 2020; 212 (10): 463-467. doi:10.5694/mja2.50596.
8. Pan American Health Organization. COVID-19 has impacted the operation of health services for noncommunicable diseases in the Americas. PAHO, 2020. <http://paho.org/en/news/17-6-2020-covid-19-hasimpacted-operation-health-services-noncommunicable-diseases-americas>.
9. Serra-Valdés M. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Revista Finlay* 2020; 10 (2): [aprox. 10 p].
10. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 (7): e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
11. Organización Mundial de la Salud; Informe de la OMS y el Foro Económico Mundial sobre un Evento Conjunto. "Prevención de las Enfermedades no Transmisibles en el Lugar de Trabajo a través del Régimen Alimentario y la Actividad Física". World Economic Forum. Committee to Improving the Estate of the World. Ginebra, Suiza. 2008. https://www.who.int/dietphysicalactivity/WEFreport_spanish.pdf.
12. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública Méx* 2008; 50 (5): 419-427.
13. González-Chávez A, Elizondo-Argueta S, Gutiérrez-Reyes G, León Pedroza J. Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad. *Revista de Cirugía y Cirujanos* 2011; 79 (2): 209-16.
14. Hernández-Rodríguez J. La obesidad y la inflamación crónica de bajo grado. *Revista Cubana de Endocrinología* 2018; 29 (3).
15. Peña VH, Espinosa A. Modelamiento predictivo para el cálculo de demanda de camas hospitalarias de cuidados intensivos a nivel nacional en el marco de la pandemia por COVID-19. *Medwave* 2020; 20 (9): e8039. doi:10.5867/medwave.2020.09.8039.
16. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influencia de la diabetes y la hiperglucemia en la hospitalización y el resultados por enfermedades infecciosas. *Diabetología* 2007; 50 (3): 549-554. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0570-3>.
17. Araujo M, Ossandón P, Abarca A, Menjiba A, Muñoz A. Prognosis of patients with COVID-19 admitted to a tertiary center in Chile: A cohort study. *Med Wave*, 2020; 20 (10): e8066. doi:10.5867/medwave.2020.10.8066.
18. Gujarati D. *Econometría*. 5a ed. McGraw-Hill Interamericana, 2010.

COVID-19: análisis Delphi para la evaluación del paso de la pandemia a la fase endémica de ésta en México

COVID-19: Delphi analysis for the evaluation of the transition from pandemic to endemic in Mexico.

Alejandro Macías-Hernández,¹ Guillermo Ruiz-Palacios,² Rosa María Wong-Chew,³ Constantino López-Macías,⁴ Arturo Galindo-Fraga,⁵ Patricia Cornejo-Juárez,⁶ Cuauhtémoc Ruiz-Matus,⁷ Amalia Becerra-Aquino,⁸ Malaquías López-Cervantes,⁹ Jesús F González-Roldán,¹⁰ Francisco Espinosa-Rosales,¹¹ Ignacio Villaseñor-Ruiz,¹² Abiel Mascareñas-De los Santos,¹³ Jesús Alcántar-Ramírez,¹⁴ Francisco Otero-Mendoza,¹⁵ Jorge García-Méndez¹⁶

¹ Internista e infectólogo, catedrático de la Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

² Internista e infectólogo, jefe del Laboratorio de Virología y Biología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, investigador emérito (CONACYT).

³ Internista e infectóloga pediatra, doctora en Ciencias Médicas, jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica de la Facultad de Medicina, UNAM; jefa del Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

⁴ Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, SNI III, miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias, miembro del Management Oversight Board de la Red de Desarrollo de Vacunas BactiVac, en el Reino Unido (ORCID: 0000-0003-0530-492X).

⁵ Internista e infectólogo, maestro en Ciencias Médicas, subdirector de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁶ Internista e infectóloga, jefa del departamento de Infectología, Instituto

Resumen

OBJETIVO: Revisar y analizar la información disponible acerca de la pandemia de COVID-19 en México y los factores determinantes para su paso a una fase endémica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado con base en el método Delphi con la participación de un panel integrado por 16 especialistas en infectología, inmunología, medicina interna, neumología, pediatría y salud pública.

RESULTADOS: Se identificaron 2270 fuentes bibliográficas; después de excluir las que ofrecían información repetitiva, se incluyeron 454 en el análisis final. Se definieron como principales factores que obstruyen el paso de pandemia de COVID-19 a endemia la alta capacidad del SARS-CoV-2 para mutar (puesto que la eficacia de las vacunas anti-COVID-19 depende en gran medida de las presentaciones genéticas del virus) y la alta prevalencia en el país de comorbilidades que hacen más vulnerable a la población contra la enfermedad. Son indispensables el fortalecimiento de la atención primaria y la promoción de una cultura de vigilancia y prevención.

CONCLUSIONES: Se concluyó, por consenso, que aún prevalecen factores que obstruyen el paso de la pandemia de COVID-19 a una fase de endemia, entre ellos el carácter intrínseco del control de la enfermedad y la impredecibilidad en las mutaciones del virus.

PALABRAS CLAVE: COVID-19 pandemia; COVID-19 endemia; SARS-CoV-2 transmisión; SARS-CoV-2 mutación; COVID-19 vacunación heteróloga; COVID-19 vacunación homóloga.

Abstract

OBJECTIVE: To review and analyze the available information about the COVID-19 pandemic in Mexico and the determining factors for its transition to an endemic phase.

MATERIALS AND METHODS: Prospective study based on the Delphi Method with the participation of a panel made up by specialists in infectious diseases, immunology, internal medicine, pulmonology, pediatrics and public health.

RESULTS: 2270 bibliographic sources were identified; after excluding those that offered repetitive information, 454 were included in the final analysis. The main factors that obstruct the transition from a COVID-19 pandemic to an endemic one were defined as the high capacity of SARS-CoV-2 to mutate (since the efficacy of anti-COVID-19 vaccines depends to a large extent on the genetic presentations of the virus) and the high prevalence in the country of comorbidities that make the population more vulnerable against the disease. Strengthening primary care and promoting a culture of surveillance and prevention are essential.

Recibido: diciembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Alejandro Macías Hernández
aaemmh@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Macías-Hernández A, Ruiz-Palacios G, Wong-Chew RM, López-Macías C, Galindo-Fraga A, Cornejo-Juárez P, Ruiz-Matus C, Becerra-Aquino A, López-Cervantes M, Jesús F González-Roldán, Espinosa-Rosales F, Villaseñor-Ruiz I, Mascareñas-De los Santos A, Alcántar-Ramírez J, Otero-Mendoza F, García-Méndez J. COVID-19: evaluación del paso de la pandemia a la fase endémica. Med Int Méx 2023; 39 (1): 46-65.

CONCLUSIONS: It was concluded, by consensus, that there are factors that obstruct the passage of the COVID-19 pandemic to an endemic phase, including the intrinsic nature of disease control and the unpredictability of virus mutations.

KEYWORDS: COVID-19 pandemic; COVID-19 endemic; SARS-CoV-2 transmission; SARS-CoV-2 mutation; COVID-19 heterologous vaccination; COVID-19 homologous vaccination.

Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

⁷ Médico epidemiólogo, jefe del Programa de Inmunizaciones de la OPS/OMS (2007-2022), expresidente la Sociedad Mexicana de Salud Pública y de la World Federation of Public Health Associations.

⁸ Pediatra e infectóloga, adscrita al Departamento de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Metropolitano de los Servicios de Salud de Nuevo León, directora del Centro de Investigación Nogalar.

⁹ Médico cirujano, miembro titular de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias.

¹⁰ Médico cirujano, con especialidad en Salud Pública y Maestría en Administración Pública, Centro de Investigación y Docencia Económicas (CIDE).

¹¹ Pediatra inmunólogo, Centro de Inmunología, Alergia y Pediatría, Hospital Ángeles Lomas y Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias, AC.

¹² Médico cirujano, Facultad de Medicina, UNAM; Maestro en Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México, diplomado en alta dirección, IPADE.

¹³ Profesor titular de Infectología pediátrica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, presidente de la Sociedad Mundial de Infectología Pediátrica, miembro del Sistema Nacional de Investigadores Conacyt.

¹⁴ Internista, coordinador clínico de la Unidad Médica de Atención Ambulatoria (UMAA), Metepec, México.

¹⁵ Pediatra infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, vicepresidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, Ciudad de México.

¹⁶ Internista e infectólogo, Colegio de Medicina Interna de México, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

COVID-19: incidencia de contagios, vacunas aplicadas y decesos en el mundo y en México

Hasta el 1 de noviembre de 2022, la pandemia de COVID-19 había originado en el mundo alrededor de siete millones de decesos y más de 630

millones de casos de contagio por SARS-CoV-2, pese a la administración de casi 13 mil millones de vacunas, para un índice de mortalidad-casos del 1.04%.¹

También, para esa fecha, más de siete millones de mexicanos habían contraído la enfermedad; de ellos, más de 330 mil fallecieron debido a

sus estragos, en un contexto en el que se habían aplicado más de 223 millones de vacunas anti-COVID-19, en asociación con un índice de mortalidad-casos de 4.65%.¹

Repercusiones clínicas de la COVID-19 en México

Si bien hasta mediados de 2022 la mayor incidencia acumulada de casos confirmados de COVID-19 se había registrado entre personas en edad laboral productiva (25 a 39 años), con mayor repercusión en mujeres (53%), la mortalidad acumulada más numerosa se registró en individuos de 60 a 69 años de edad, sobre todo hombres (62%, **Figura 1**), con alta prevalencia de factores y condiciones comórbidas en los mayores de 60 años de edad: hipertensión arterial (42.2%), diabetes mellitus (37.38%), obesidad (25.65%) y tabaquismo (8.93%).^{2,3}

Reducción en la incidencia diaria de casos entre enero de 2021 y octubre de 2022

La máxima incidencia diaria mundial de casos de COVID-19 confirmados (23,311,000) ocurrió el 23 de enero de 2022 y el pico mundial diario de decesos (101,614) el 24 de enero de 2021. En México, la máxima incidencia de casos en un solo día (299,515) se observó el 23 de enero de 2022, y la máxima incidencia diaria de decesos (8,922) el 31 de enero de 2021.¹

Para el 30 de octubre de 2022 se había reducido, significativamente, la incidencia diaria de casos y de decesos por COVID-19 en el mundo (2,628,000 y 10,830) y en México (4,239 y 45), respectivamente.¹

Esa disminución en la incidencia de casos y de muertes en un solo día en el mundo y en México despertó el interés por evaluar el paso del carácter pandémico a un estado endémico de la COVID-19.

Significado de la transición desde la pandemia de COVID-19 hasta la fase endémica

El paso de la pandemia de COVID-19 a una fase endémica no equivale a su completa erradicación en todos los puntos del planeta, sino a la limitación de su virulencia a regiones geográficas específicas⁴⁻⁷ con circulación estable del virus en grados de trasmisión y fluctuación previsible (brotes estacionales) y una cantidad controlable de casos para los sistemas de salud, sin alterar los ritmos cotidianos de vida y con una reducción sustancial de la mortalidad.^{4,7,8}

Lo anterior no apunta, necesariamente, hacia un fenómeno benigno porque, incluso en una fase endémica, la enfermedad puede extenderse (y requerir de medidas estrictas encaminadas a su control) e incluso producir casos severos y mortales, sobre todo entre los huéspedes inmunocomprometidos o con múltiples enfermedades.^{4,5,8}

OBJETIVO

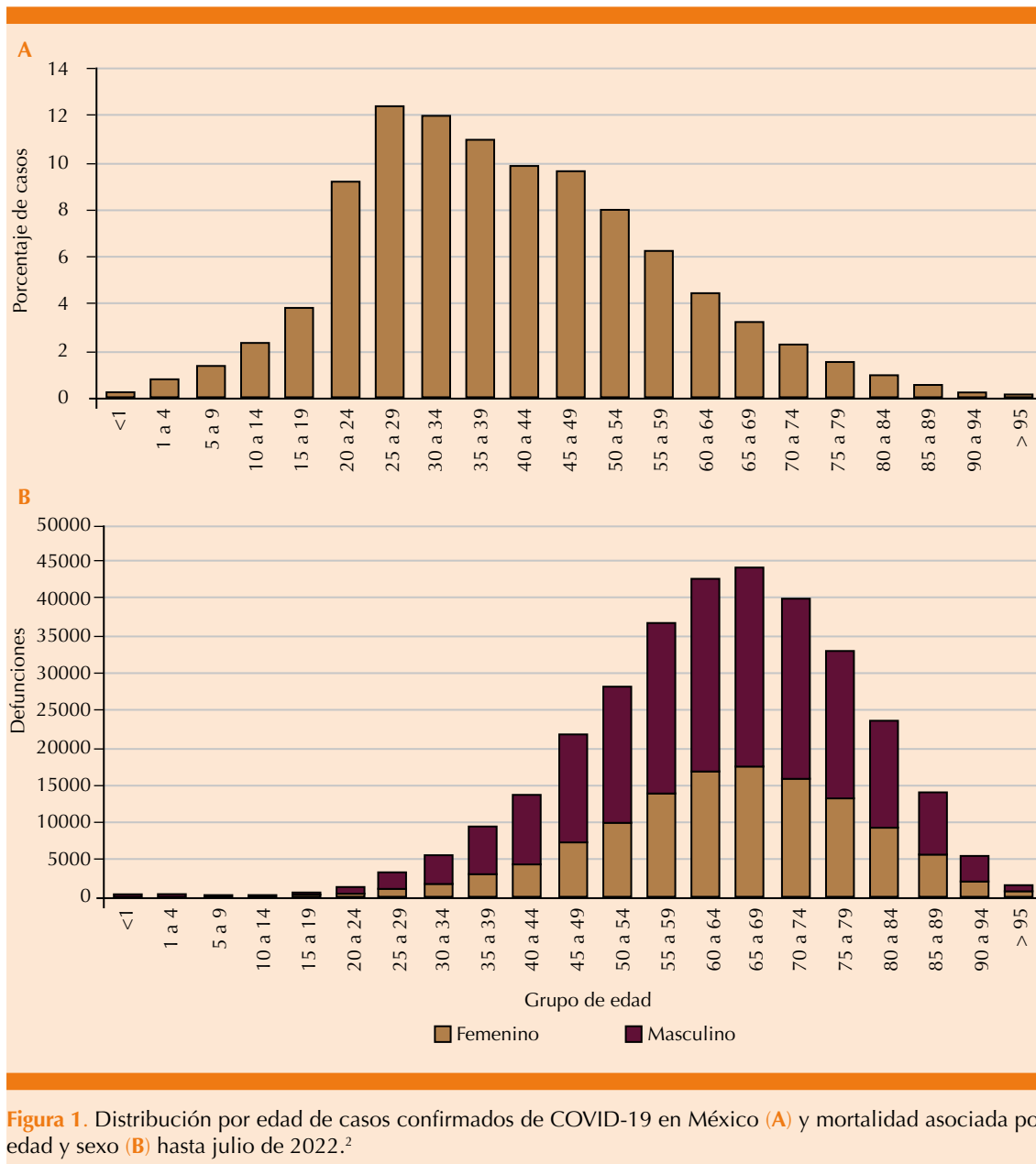
Revisar y analizar la información disponible en la bibliografía acerca de la pandemia de COVID-19 en México y los factores determinantes para su paso a una fase endémica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo basado en el Método Delphi conforme con las etapas que enseguida se describen:

Etapa preliminar

1. Un grupo con experiencia en la organización de reuniones con médicos especialistas efectuó un proceso de búsqueda de la evidencia publicada acerca del SARS-CoV-2 y la COVID-19 desde el inicio de la pandemia hasta septiembre



de 2022 en tres bases de datos: PubMed, Virtual Health Library y Web of Science.

- Los MeSH de búsqueda fueron: "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID 19" OR "COVID-19" OR COVID19 OR "new

coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "SARS CoV-2" OR (Wuhan AND coronavirus) OR "SARS-CoV" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2" OR "influenza" OR "flu" OR "respiratory virus" OR "respiratory infection" OR "respiratory tract infection" OR "COVID-19 Vaccines AND

Efficacy” OR “Vaccine Efficacy AND COVID-10 OR SARS-CoV-2”.

3. La búsqueda se refinó con los filtros: Humans, English, Spanish, Portuguese y 2020-2022.
4. Se formuló una pregunta abierta (¿es posible el paso de la pandemia por COVID-19 en México a la fase endémica de la enfermedad?) y se envió a 16 especialistas en infectología, inmunología, medicina interna, neumología, pediatría y salud pública capacitados para ofrecer respuestas basadas en evidencia.
5. Simultáneamente se invitó a esos especialistas a participar en un foro de discusión acerca del tema enunciado en la pregunta inicial.

Etapa exploratoria

1. El grupo coordinador analizó las respuestas de los especialistas convocados y elaboró un segundo cuestionario que incluyó dos preguntas: ¿qué recursos y estrategias deberían utilizarse para lograr el paso de la pandemia a endemia de la COVID-19?, ¿qué factores podrían obstruir este paso?
2. Luego de recabar las respuestas al segundo cuestionario, el grupo coordinador, basado nuevamente en las temáticas identificadas en estas respuestas, elaboró un tercer cuestionario cuyo contenido aludía a cuatro ejes:
 - I. COVID-19: de la pandemia a la fase endémica de la enfermedad y repercusiones en la salud pública de México.
 - II. Análisis de las plataformas de vacunas disponibles en México contra SARS-CoV-2.

- III. Consecuencias y complicaciones de la COVID-19; vacunación en pacientes con comorbilidades y aplicación concomitante de vacunas; inmunidad indirecta.
- IV. Priorización de los grupos susceptibles de vacunación contra SARS-CoV-2.

El grupo coordinador organizó cuatro mesas de discusión presencial enfocadas en ofrecer resultados basados en evidencia relacionados con cada uno de esos cuatro ejes, y envió al especialista que fungiría como moderador en cada mesa, para que las distribuyera entre los respectivos participantes de cada una de ellas, las fuentes cuyo contenido era más afín a cada una de las temáticas propuestas.

Etapa final

1. El grupo coordinador, en colaboración con los respectivos moderadores de cada mesa de trabajo:
2. Enunció por escrito los resultados obtenidos en las diferentes discusiones y las probables interpretaciones de los resultados.
3. Decidió, junto con los cuatro moderadores, asignar la categoría de *consenso* al acuerdo del 80% en las opiniones de los 16 especialistas participantes.
4. Aun cuando formalmente el proceso de discusión de las cuatro mesas de trabajo concluyó el 23 de agosto de 2022, los cuatro moderadores y el grupo coordinador continuaron dando seguimiento a las publicaciones del tema durante el lapso de preparación del documento; ello permitió consignar datos relevantes provenientes de las fuentes 4, 8 a 13, 20, 21, 27, 31 a 34, 39, 40, y 47 a 54 listadas en la sección de Referencias.

5. Convino con los cuatro moderadores en la publicación de los resultados y de su interpretación en un medio especializado en la difusión de información médica basada en evidencia.

RESULTADOS

Se identificaron 2270 fuentes bibliográficas; después de excluir las que ofrecían información repetitiva, se incluyeron 454 en el análisis final. Se definieron como principales factores que obstruyen el paso de pandemia de COVID-19 a endemia la alta capacidad del SARS-CoV-2 para mutar (puesto que la eficacia de las vacunas anti-COVID-19 depende en gran medida de las presentaciones genéticas del virus) y la alta prevalencia en el país de comorbilidades que hacen más vulnerable a la población contra la enfermedad. Son indispensables el fortalecimiento de la atención primaria y la promoción de una cultura de vigilancia y prevención.

COVID-19: de la pandemia a la fase endémica de la enfermedad y repercusiones en la salud pública de México

El primer caso de COVID-19 en México se confirmó el 27 de febrero de 2020; a dos meses de esa fecha (30 de abril de 2020), el avance exponencial de la infección se asoció con 19,224 casos confirmados, la mayoría (95.42%) por transmisión comunitaria directa y una pequeña proporción (4.58%) en pacientes que habían efectuado viajes recientes a otros países o que habían tenido contacto con los viajeros (**Figura 2**), sin que pudiera determinarse la cantidad de portadores asintomáticos. La cantidad acumulada de defunciones por COVID-19 en ese periodo fue de 1859, para un índice de mortalidad-casos del 9.67%.⁹

Ante la ausencia de protocolos específicos para la atención del paciente con COVID-19, se plan-

teó recurrir a estrategias que habían demostrado utilidad en epidemias y pandemias pasadas: la higiene personal y social y la administración de vacunas (cuando estuvieron disponibles) de acuerdo con un patrón escalonado.¹⁰

Pese a lo anterior, durante la semana en la que inició la Campaña Nacional de Vacunación anti-COVID-19, a finales de 2020, con la administración de 9579 dosis, se reportaron 4224 decesos, asociados con 52,899 casos confirmados, para un índice mortalidad-casos del 7.98%.¹

Figura 3

La repercusión clínica de la pandemia en el personal de salud encargado de la atención directa a pacientes con COVID-19 ha sido especialmente grave: conforme con las cifras oficiales más recientes (del 30 de julio de 2022) se confirmaron 508,954 casos de la enfermedad y 4,820 defunciones imputables a ésta, en relación con un índice mortalidad-casos de 0.94%.²

No obstante las incidencias pico de casos confirmados en enero-febrero de 2022, relacionadas con incremento en la mortalidad durante este lapso, al igual que en julio de 2022, a partir de agosto de ese año se redujo la mortalidad, sin disminuir la cantidad de casos registrados, en forma tal que para el último cuatrimestre del año bajó significativamente el índice mortalidad-casos durante el mismo lapso en el que se observó una disminución en la cantidad de vacunas anti-COVID-19 administradas.¹ **Figura 3**

Factores y estrategias que pueden favorecer u obstruir el paso de la pandemia de COVID-19 a una fase endémica

Tomando como base el análisis de la evidencia disponible, los especialistas encontraron que las estrategias que podrían favorecer el paso de la pandemia por COVID-19 a una fase endémica son:

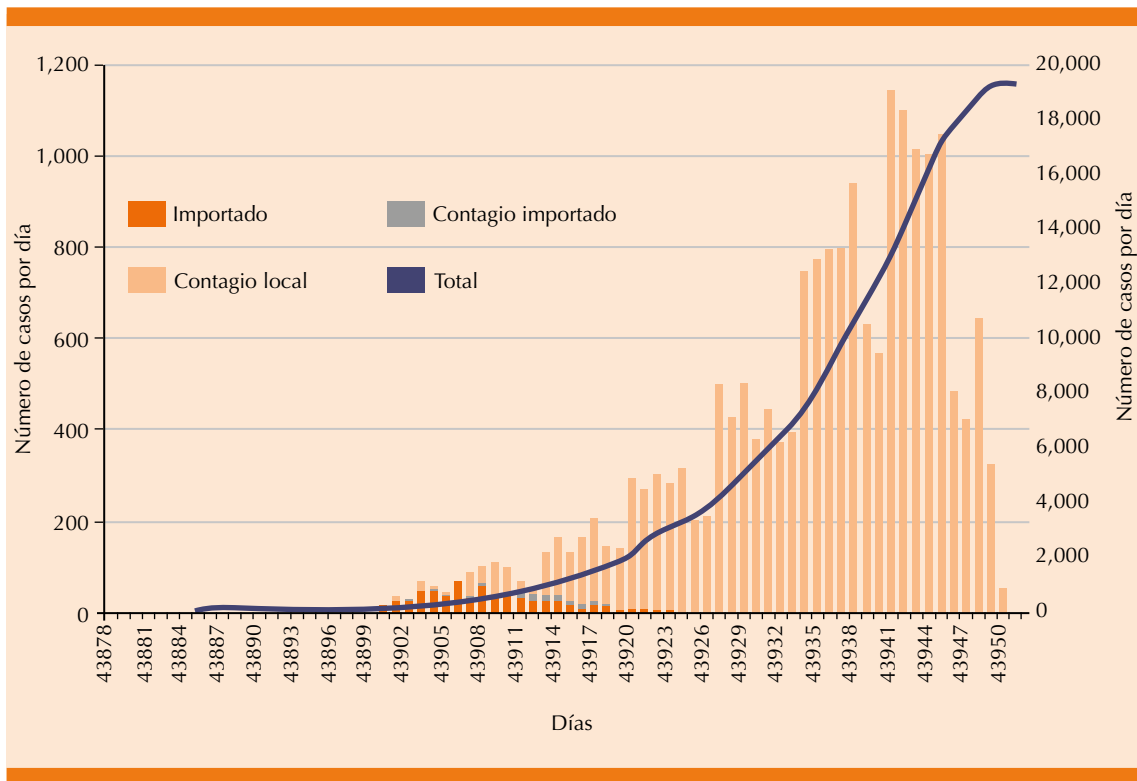


Figura 2. Distribución de casos confirmados de COVID-19 en México (producidos por contacto directo local o importados de otros países) entre el 27 de febrero y el 30 de abril de 2020.⁹

- Mayor inversión en investigación y una amplia difusión entre la población nacional de información objetiva referente al SARS-CoV-2, los mecanismos de transmisibilidad del virus y la utilidad de las medidas tendientes a limitarla.⁹
- Una respuesta homogénea, coordinada, oportuna y rigurosa ante la enfermedad por parte de las autoridades de salud, basada en la aplicación universal de pruebas de detección.¹¹
- Una cobertura de vacunación lo más amplia posible, aplicando de preferencia la vacunación heteróloga (administración en diferentes momentos de vacunas dotadas de mecanismos de acción distintos), con

el propósito de mejorar la protección y permitir mayor flexibilidad de vacunación masiva ante problemas de aceptación, abasto o disponibilidad.^{12,13}

Para el grupo de especialistas, uno de los factores que más podría obstruir el paso de pandemia a endemia en relación con la COVID-19 es el carácter impredecible de las mutaciones del SARS-CoV-2. Por ejemplo, la infección por la variante Delta del virus, identificada en diciembre de 2020, se relacionó con una trasmisibilidad de prácticamente del 100%, aumento del 85% en las admisiones hospitalarias y reducción del 15% en la efectividad de las vacunas administradas para contenerla respecto de la variante inicial (Alfa). Sin embargo, a partir de su identificación

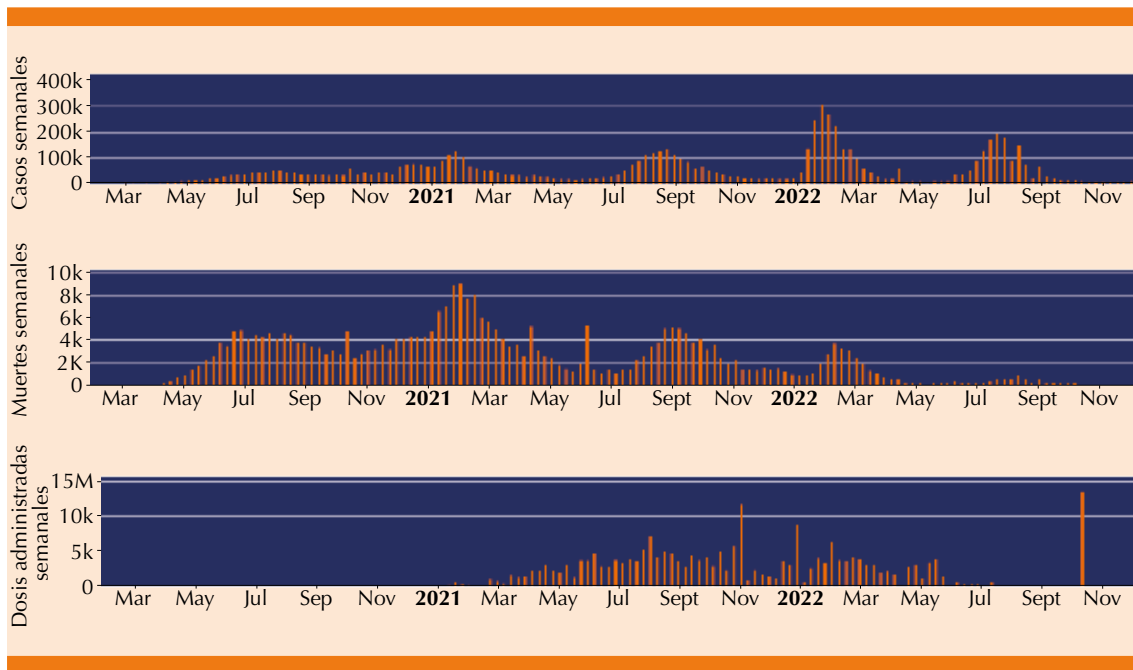


Figura 3. Incidencia en México de casos confirmados de COVID-19 y de decesos asociados con la infección, y avances en la administración de vacunas anti-COVID-19, desde el inicio de la pandemia hasta finales de 2022.¹

en noviembre de 2021, la variante Ómicron se ubicó en la corriente de circulación predominante, desplazando a la variante Delta, que posee mayor transmisibilidad, aunque hasta el momento se relaciona con un grado menos severo de la enfermedad y disminución del riesgo de admisión hospitalaria y de mortalidad respecto de la variante Delta.¹²

Con base en lo anterior, los especialistas coincidieron en que, aun cuando resulta alentador el paso de la infección por SARS-CoV-2 a una fase de meseta que permitiría vislumbrar la viabilidad de paso a la fase endémica, prevalecen aún factores que podrían dificultar este paso, entre ellos el carácter intrínseco del control de la pandemia y la impredecibilidad en las mutaciones del virus.

Análisis de las plataformas de vacunas disponibles en México contra SARS-CoV-2

En México se autorizaron, para *uso de emergencia*, entre el 12 de diciembre de 2020 y el 28 de diciembre de 2021 las diez vacunas anti-COVID-19 citadas en el **Cuadro 1**, en el intento de controlar el avance de la enfermedad asegurando la vacunación para la mayor población posible en un lapso muy corto; todas las vacunas tienen el potencial de desencadenar efectos secundarios locales y sistémicos, equiparables entre sí.¹⁴⁻¹⁹

Eficacia de la vacunación homóloga

Las vacunas con ácidos nucleicos (ARNm) han demostrado mayor eficacia en estudios de Fase

Cuadro 1. Vacunas anti-COVID-19 aprobadas para uso de emergencia en México¹⁴⁻¹⁹ (Continúa en la siguiente página)

Plataforma vacunal	Vacunas disponibles					Efectos secundarios posibles
	Farmacéutica productora (nombre de la vacuna)	Esquema de aplicación	Eficacia en Fase 3	Efectividad		
Vacunas con ácidos nucleicos (ARNm)	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	2 dosis, separadas por 21 días	52% después de la dosis 1 95% después de la dosis 2	Prevencción de enfermedad sintomática u hospitalización	Prevencción de enfermedad severa y/o muerte	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga, mialgias, escalofríos, artralgias, diarrea y fiebre
	Moderna-NIAID (ARNm-1273)	2 dosis, separadas por 28 días	92% después de la dosis 1 95% después de la dosis 2	Enfermedad sintomática: 46-80% (1 dosis), 94-96% (2 dosis) Hospitalización: 71-85% (1 dosis), 87% (2 dosis)	100%	Dolor en el sitio de inyección, fatiga y mialgias
	AstraZeneca-Oxford (ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222)	2 dosis, separadas por ≥28 días	76% después de la dosis 1 62-67% después de la dosis 2	Hospitalización: 80-94% después de la dosis 1	100%	Enrojecimiento, aumento de la temperatura e hinchazón en el sitio de inyección, fatiga, cefalea, mialgias, escalofríos, artralgias y fiebre
Vacunas con vectores víricos no replicativos	CanSino Biological (Convidecia, Ad5-nCoV)	1 dosis	66% (disminuye a 50% a los 5-6 meses después de la aplicación)	—	90.07%	Dolor en el sitio de inyección, fatiga, cefalea, mialgias, fiebre y artralgias
	Gamaleya (Sputnik V, rAd26-S y rAd5-S)	2 dosis, separadas por 21 días	En infección moderada a severa: 74% después de la dosis 1 91% después de la dosis 2	—	100%	Sintomatología semejante a la de la gripe, reacciones locales en el sitio de inyección, cefalea y astenia
	Johnson & Johnson (Janssen, Ad26.COV2.S)	1 dosis	67%	—	85.4%	Dolor en el sitio de inyección, fatiga, cefalea, mialgias y náuseas

Cuadro 1. Vacunas anti-COVID-19 aprobadas para uso de emergencia en México¹⁴⁻¹⁹ (Continuación)

Plataforma vacunal	Vacunas disponibles					
	Farmacéutica productora (nombre de la vacuna)	Esquema de aplicación	Eficacia en Fase 3	Efectividad	Efectos secundarios posibles	
Vacunas con virus vivos inactivados o atenuados	Sinovac (CoronaVac)	2 dosis, separadas por 14 a 28 días	50-84% después de la dosis 2	—	87.5%	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección; escalofríos, cansancio y cefalea
	Sinopharm Group (BBIBP-CorV)	2 dosis, separadas por 21 días	86% después de la dosis 2	—	—	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección; escalofríos, cansancio y cefalea
	Bharat Biotech (COVAXIN, BBV152)	2 dosis, separadas por 28 días	78% después de la dosis 2	—	100%	Dolor, hinchazón, eritema y prurito en el sitio de inyección, cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómito y erupciones
Vacuna basada en proteínas	Center for Genetic Engineering and Biotechnology of Cuba (Abdala, CIGB 66)	3 dosis, separadas por 14 días	92.98%	—	—	Dolor, eritema e induración en el sitio de inyección; cefalea, aumento de la presión arterial, somnolencia, astenia

3 para la prevención de enfermedad severa y muerte respecto de las vacunas con vectores víricos no replicativos o las vacunas con virus vivos inactivados o atenuados; aún es incierta la efectividad de la vacuna basada en proteínas.¹⁴⁻¹⁹

Por ejemplo, la vacuna BNT162b2 demostró eficacia superior que la ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222 contra el linaje B.1.1.7 de la variante Alfa (89.5 vs. 74.6%), pero contra el linaje B.1.351 de la variante Beta la vacuna ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222 fue significativamente menos eficaz que la BNT162b2 (10.4 vs 75%); es decir, la eficacia de una vacuna anti-COVID-19 depende en gran medida de la presentación mutada o no mutada del SARS-CoV-2.¹⁷

Eficacia de la vacunación heteróloga

Tanto la OMS como la Secretaría de Salud de México recomiendan la vacunación heteróloga, en la medida en que puede mejorar la protección o permitir mayor flexibilidad de vacunación masiva ante problemas de aceptación, abasto o disponibilidad.^{12,13}

En apoyo de esa recomendación, la administración inicial de la vacuna ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222 (con vectores víricos no replicativos), seguida por la de alguna vacuna con ARNm (BNT162b2 o ARNm-1273), se ha relacionado con eficacia clínica en el corto plazo de entre 60 y 90%, y reducción de más de 90% en el riesgo de hospitalización y muerte. En otros estudios, el esquema combinado ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222 + BNT162b2 ha sido eficaz incluso hasta en 93% para el control de la infección sintomática respecto de las personas no vacunadas, y con un alcance máximo de 87% respecto de las vacunadas con una sola dosis de ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222 en los 140 días posteriores a su administración.¹²

En la opinión de consenso de los especialistas:

- La eficacia de una determinada vacuna depende de la presentación genética (mutada o no mutada) del virus SARS-CoV-2 que influye en la probabilidad de control de la COVID-19 y el paso de pandemia a una fase endémica.^{5,13,17}
- La vacunación heteróloga es una estrategia preferible a la vacunación homóloga, acorde con los lineamientos internacionales y nacionales vigentes.^{12,13}

Consecuencias y complicaciones de la COVID-19; vacunación en pacientes con comorbilidades y aplicación concomitante de vacunas; inmunidad indirecta

En dos estudios independientes llevados a cabo en México, uno en Puebla y el otro en Zacatecas, se demostró en forma consistente que los pacientes que han superado la fase aguda de COVID-19 tienen entre 2 y 33 veces mayor riesgo de padecer el síndrome pos-COVID-19 (*long COVID* ["COVID-19 prolongado"]), definido por la persistencia, durante más de 12 semanas, de síntomas imputables a la infección por SARS-CoV-2, ante la ausencia de causas diferenciales alternativas; de hecho, en esos estudios hasta 84% mostró signos y síntomas de síndrome pos-COVID-19 como los enlistados en el **Cuadro 2**.²⁰

Tal y como lo recomienda la OMS, es indispensable reforzar la atención primaria, social, sanitaria y comunitaria para poder brindar atención y cuidados oportunos a los pacientes con COVID-19 prolongado y para quienes experimentan secuelas luego de haber atravesado por el episodio agudo de la enfermedad.²¹

Seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de una vacuna anti-COVID-19 y una vacuna para la prevención de la influenza estacional

En un estudio de Fase 4 publicado en *Lancet* en noviembre de 2021, después de las primeras

Cuadro 2. Signos y síntomas más frecuentemente reportados en pacientes afectados por el síndrome pos-COVID-19 (*long COVID* o COVID prolongado)²⁰

Tipología por sistema	Signos y síntomas frecuentes
Generales	Dolor, fatiga, fiebre
Respiratorios	Disnea, tos
Musculoesqueléticos	Artralgias, mialgias o ambas
Cardiovasculares	Palpitaciones, sensación de opresión o dolor pectorales
Hematológicos	Aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos, embolia pulmonar, evento vascular cerebral isquémico, oclusión de la arteria central de la retina, trombo ventricular izquierdo, trombosis de fístula de diálisis arteriovenosa
Endocrinos	Diabetes mellitus de nuevo inicio o empeoramiento de la preexistente, desmineralización ósea, tiroiditis subaguda
Gastrointestinales	Anorexia, diarrea, dolor abdominal, náuseas
Dermatológicos	Alopecia, exantema viral
Otorrinolaringológicos	Ageusia, anosmia, <i>tinnitus</i> , otalgia, garganta seca
Neurológicos	Alteraciones de la memoria, cefalea, concentración disminuida, deterioro cognitivo, episodios de <i>delirium</i> (sobre todo en adultos mayores), mareo, obnubilación, parestesias semejantes a las de la neuropatía periférica, trastornos del sueño
Psicológicos/psiquiátricos	Depresión/ansiedad, síndrome de estrés postraumático

administraciones de dos diferentes vacunas anti-COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-1, AZD1222, o BNT162b2), se aplicaron a 679 participantes cualquiera de entre tres diferentes tipos de vacuna contra la influenza (tetraivalente celular, trivalente con adyuvante MF59C, o tetraivalente recombinante) o placebo 21 días después de la administración de la segunda dosis de las vacunas anti-COVID-19. Todas las combinaciones mostraron un perfil de seguridad equiparable al de placebo, caracterizado por episodios leves a moderados de malestar general, fatiga y fiebre (más de 38°C) y en algunos casos de artralgias-mialgias, cefalea, náuseas-vómito, diarrea y escalofríos; esta coadministración no reduce la inmunogenicidad de las diferentes vacunas anti-COVID-19 o anti-influenza (**Figura 4**), además de que ofrece un perfil de seguridad aceptable para el paciente (**Figura 5**) y una reducción importante de la carga de servicios de salud.^{22,23}

Asimismo, la administración de la vacuna estacional contra la influenza después de la

aplicación de un refuerzo de vacuna anti-COVID-19 maximiza la protección en contra de ambas infecciones, sobre todo de pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad severa y de hospitalización.²³

Los especialistas encontraron que:

- La inmunidad indirecta (“inmunidad colectiva”, o “inmunidad de grupo”, o más coloquialmente “inmunidad de rebaño”) no se avizora por el momento como un hecho posible en relación con la infección por SARS-CoV-2 y, por tanto, no es una estrategia viable para el paso de pandemia a endemia.^{24,25}
- La coadministración de una vacuna anti-COVID-19 y una anti-influenza maximiza la protección contra las dos enfermedades, sin disminuir su inmunogenicidad y reduciendo significativamente la carga de atención en los servicios de salud.^{22,23}

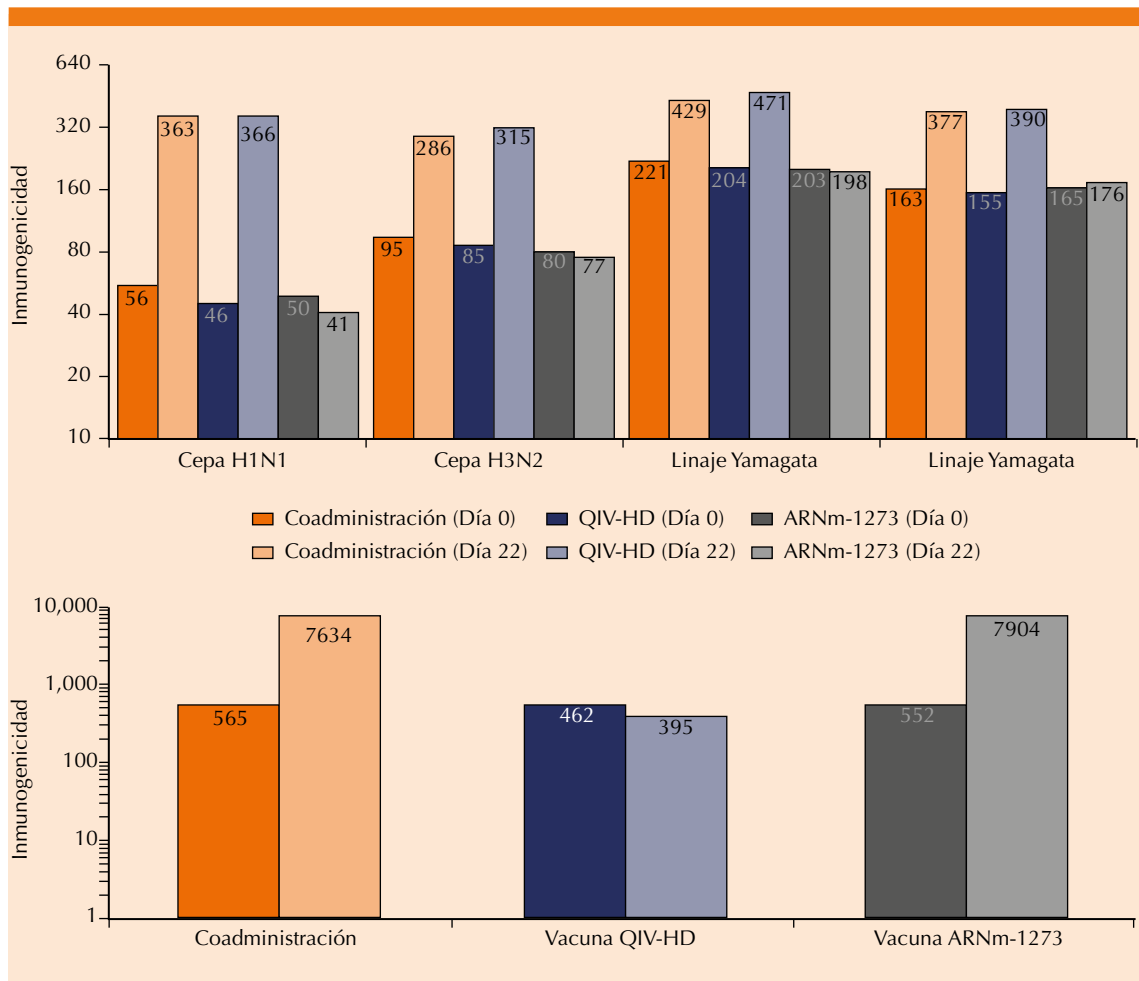


Figura 4. Immunogenicidad a 0 y 22 días de la administración de la vacuna anti-influenza QIV-HD vs la vacuna anti-COVID-19 ARNm-1273 vs la coadministración de ambas (QIV-HD + ARNm-1273) en pacientes de más de 65 años de edad y riesgo alto de enfermedad severa y hospitalización.²³

Priorización de los grupos susceptibles de vacunación contra SARS-CoV-2

Ante la escasez en la disponibilidad de vacunas anti-COVID-19, los gobiernos han renunciado, por el momento, a la vacunación universal de la población para centrarse en la definición de los individuos y grupos a los que *prioritariamente* deberían administrarse las vacunas.^{26,27}

Este tema muestra aristas controvertidas. Algunos especialistas y asesores de gobiernos consideran que es absolutamente prioritaria la vacunación anti-COVID-19 de grupos con vulnerabilidad clínica, a fin de mejorar los desenlaces médicos (reducir la incidencia de hospitalizaciones críticas y la mortalidad), disminuir de paso la sobrecarga hospitalaria relacionada con la atención a la pandemia, incluyendo entre los

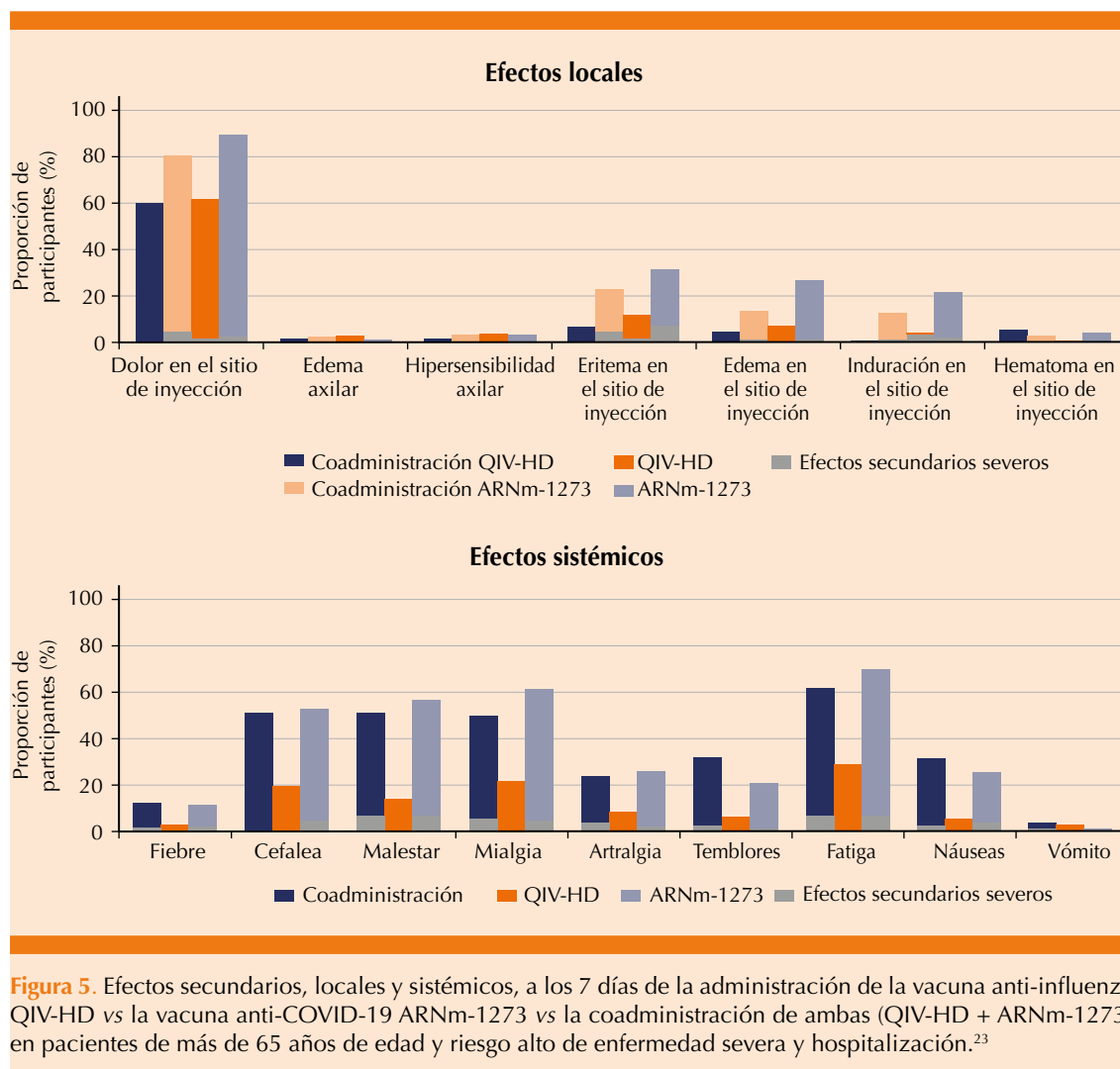


Figura 5. Efectos secundarios, locales y sistémicos, a los 7 días de la administración de la vacuna anti-influenza QIV-HD vs la vacuna anti-COVID-19 ARNm-1273 vs la coadministración de ambas (QIV-HD + ARNm-1273) en pacientes de más de 65 años de edad y riesgo alto de enfermedad severa y hospitalización.²³

grupos con vulnerabilidad clínica a los adultos mayores, sea que se encuentren o no afectados por comorbilidades clásicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares o enfermedad renal crónica).^{27,28}

Este criterio de priorización soslaya la coexistencia de comorbilidades no clásicas en personas de 65 o más años de edad que también incrementan la mortalidad en el momento del diagnóstico de COVID-19 (enfermedades psiquiátricas o de Parkinson) y el potencial de comorbilidades

con riesgo alto en personas entre 16 y 64 años (neoplasias, epilepsia, afecciones psiquiátricas, síndrome de Down, trasplante de órganos, enfermedad renal crónica, cardiomiopatía con arritmia, Parkinson y diabetes mellitus, entre otras).^{29,30}

Asimismo, infravalora a los individuos y grupos en los que no es ostensible la vulnerabilidad clínica, sino la de tipo étnico o socioeconómico, con frecuencia asociada con percepciones y actitudes discriminatorias;^{26,31} más aún, en algunos

reportes se ha apuntado que la priorización del acceso a las vacunas anti-COVID-19 basada en la vulnerabilidad clínica, con exclusión de la socioeconómica, no ha hecho más que acentuar las inequidades étnicas y socioeconómicas preexistentes.³²

Otra arista controvertida es la representada por quienes opinan que la prioridad de la vacunación anti-COVID-19 corresponde a los trabajadores esenciales, con el fin de mantener en operación las actividades y los servicios de primera importancia social que llevan a cabo, y solo en segundo lugar a los adultos mayores, las mujeres embarazadas y las personas con condiciones clínicas subyacentes (para reducir la severidad de la COVID-19, las hospitalizaciones, los cuidados críticos y los decesos), hasta, subsecuentemente, extender la vacunación a los adultos sin estas condiciones y a las poblaciones infantiles (para reducir la incidencia de infecciones e inhibir la transmisión del virus).³³

Como parte de esta corriente, una controversia adicional es la referente a la definición de “trabajador esencial”. Algunas definiciones incluyen tal personal integrado a los sectores de salud encargados de la atención directa de los pacientes con COVID-19 y a los enfocados a aplicar la ley y ofrecer seguridad ciudadana, el personal de los hogares de ancianos y de institutos de bienestar social, los prestadores de servicios comunitarios, los productores de energía y de alimentos, los operadores de transportes, con el objetivo último de preservar los servicios esenciales para el funcionamiento de los grupos sociales.³³

Otras definiciones se enfocan de manera exclusiva en el trabajo esencial de los integrantes de los equipos de salud que atienden a los pacientes con infección por SARS-CoV-2.^{34,35}

En sus conclusiones, los especialistas establecieron que el paso de pandemia a endemia

requiere que la vacunación anti-COVID-19 alcance a todos los grupos vulnerables, con administración prioritaria de las vacunas en función de:^{26,35-37}

- El riesgo objetivo de infección y la severidad de las enfermedades preexistentes a la COVID-19.
- Las vulnerabilidades de tipo socioeconómico y étnico.
- Los potenciales efectos financieros y sociales de las condiciones de salud en comparación con las de la enfermedad.

DISCUSIÓN

En abril de 2022, a través de los canales gubernamentales oficiales se transmitió el concepto conforme con el que México y el mundo se encontraban en una fase de “mínima transmisión” del virus SARS-CoV-2; sin embargo, los registros correspondientes a noviembre de ese año mostraron que, por el contrario, la transmisibilidad del virus era aún creciente y superaba los millones de casos, principalmente en Japón y en los países de Europa Central.

En la misma línea de argumentación oficial, también en abril de 2022, se propuso que un signo indicativo de que el país estaba “pasando del estado epidémico al estado endémico de la pandemia” era la reducción significativa del índice de mortalidad-casos (pocos casos confirmados diarios de infección por COVID-19, y pocos decesos imputables a la enfermedad registrados al día), pese a que las estadísticas nacionales y mundiales validaran solo parcialmente este concepto, pues aunque es cierto que la mortalidad mundial y nacional por COVID-19 se redujo de manera muy significativa hacia noviembre de 2022, la cantidad diaria de casos de contagio documentados alcanzaba aún proporciones alarmantes.

El optimismo oficial de abril de 2022 se tradujo, también, en un relajamiento de las medidas de protección personal y social contra la COVID-19, apoyado por una alta cobertura de vacunación anunciada a través de los mismos canales gubernamentales.

La revisión de la bibliografía disponible permitió a los autores de este documento la identificación de factores que podrían favorecer el paso de pandemia de COVID-19 a una fase endémica de la infección, principalmente:

- Mayor inversión en investigación, acompañada de una amplia difusión entre la población nacional de información objetiva acerca del SARS-CoV-2, la transmisibilidad del virus, las medidas de prevención de la COVID-19 y el cuadro clínico y la historia natural de ésta.
- Investigación exhaustiva y vigilancia permanente del comportamiento del SARS-CoV-2 y sus posibles mutaciones.
- Fortalecimiento de la investigación científica para el desarrollo de vacunas unificadas (universalmente accesibles) con eficacia y seguridad independientes de la variabilidad étnica o regional.
- Asignación de mayores recursos en atención primaria para el diagnóstico y la referencia oportunos de pacientes con COVID-19 y otras enfermedades respiratorias, y mejoría en la asignación de recursos a los centros especializados en su tratamiento.
- Aplicación periódica de pruebas de detección como medida rutinaria integrada a las cartillas de salud y de vacunación en todo el territorio del país, con coordinación federal obligatoria en el nivel estatal.
- Integración de protocolos específicos de atención del paciente con COVID-19.

- Implementación de esquemas de vacunación de refuerzo heterólogos capaces de prolongar la inmunidad dirigidos, prioritariamente, a los grupos vulnerables, pero no privativos para éstos.
- Repetición programada de campañas de vacunación anti-COVID-19 en función de los lapsos de inmunidad de las personas vacunadas y recuperadas, sin descuidar la atención adecuada y oportuna de enfermedades distintas de la COVID-19.
- Fortalecimiento de una cultura de prevención en los planes escolares de los diferentes niveles de educación.
- Fundamentación de toda estrategia de diagnóstico y tratamiento no solo en los aspectos clínicos, sino también en los sociodemográficos, con equidad y respeto a los derechos humanos fundamentales.
- Participación del sector privado en la administración de tratamientos y en la aplicación de vacunas anti-COVID-19 (liberación y posibilidad de comercialización en el sector privado).

Durante la preparación del material se publicaron en la revista *Nature* (noviembre 10 de 2022) los resultados de un consenso multinacional para “acabar con la amenaza a la salud pública de COVID-19”, basado en el Método Delphi, en el que participaron 386 académicos, especialistas en diversas áreas médicas, representantes de organizaciones no gubernamentales y otros expertos provenientes de 112 países. En el panel multidisciplinario, México estuvo representado por especialistas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, la Universidad Nacional Autónoma de México y el Instituto Nacional de Salud Pública.³⁸

Los autores del artículo nos adherimos al contenido de los temas transversales de acción para

poner fin a la COVID-19 como una amenaza para la salud pública publicados en *Nature* que, a grandes rasgos, son los siguientes:³⁸

- El SARS-CoV-2 dispone de reservorios de los que pueden surgir variantes de preocupación; una posible fase de endemicidad de la COVID-19 no equivale, necesariamente, a menor severidad de la enfermedad. Además de aplicar todas las medidas de prevención viables, se requiere de suficiente financiamiento para el desarrollo de vacunas inmunogénicas de larga duración. Será indispensable evaluar la repercusión en el largo plazo de la COVID-19, la que, en algunos aspectos, ha venido comportándose como una infección crónica.
- Las vacunas son una herramienta importante contra la COVID-19, pero su administración no es suficiente por sí misma para reducir la amenaza para la salud pública que representa esta enfermedad. La vacunación como única estrategia de respuesta a la pandemia tiene limitaciones, debido a los mecanismos de escape inmunitario, la disminución de la inmunidad, el acceso inequitativo, la vacilación de la vacuna (renuencia o negativa a vacunar, a pesar de la disponibilidad de vacunas)³⁹ y la ausencia de estrategias estandarizadas de inmunización. Se requiere un enfoque de salud pública multifacético que incluya pruebas diagnósticas, seguimiento continuo y tratamiento oportuno, además de la participación comunitaria activa y la implementación de medidas de prevención social (mascarillas, distanciamiento, cuarentena) en todo momento en donde sean necesarias las intervenciones estructurales (ventilación, filtración de aire) e incentivos financieros (medidas de apoyo).
- Es imprescindible una colaboración multisectorial centrada en las comunidades y en el fomento de la confianza; ello hace participe a toda la sociedad, todas las instancias de gobierno, todos los líderes y todas las organizaciones comunitarias confiables, todos los expertos científicos y todas las empresas. Un grupo ampliado de colaboradores se encontrará mejor capacitado para asumir en forma más proactiva las diversas necesidades en relación con los mecanismos de acceso, comunicación, innovación y confianza entre diferentes poblaciones.
- Los sistemas de salud son decisivos para enfrentar a la COVID-19 y requieren de un apoyo gubernamental coordinado; de ahí la necesidad imperativa de proteger el bienestar físico y mental de los trabajadores de la salud. Igualmente importante es la reducción de las barreras económicas para el acceso a equipos y tratamiento, junto con la modulación positiva de las cadenas de suministro. El fortalecimiento de la atención primaria es una tarea impostergable, sumado a la adopción de un enfoque integral, intersectorial y multinivel para las actividades de preparación y respuesta.
- La confianza en las autoridades de salud pública debe lograrse con comunicaciones basadas en evidencia y un seguimiento objetivo y realista, rehuendo de las que difunden información falsa.
- Nadie está a salvo si no estamos a salvo todos.

CONCLUSIONES

La revisión de la bibliografía disponible permitió a los autores de este documento establecer las siguientes conclusiones generales:

- La evolución de la COVID-19 se encuentra en una fase de modulación (optimista y promisorio, pero no de control completo) lejana aún de un estatus endémico deseable en México y en el resto de los países.
- Puesto que la pandemia sigue caracterizándose por una alta transmisibilidad del virus (incluso cuando la ocupación hospitalaria y la mortalidad relacionadas se han reducido), parece oportuno sostener las medidas de protección contra la COVID-19, manteniendo una actitud de alerta.

Declaración de conflictos de intereses

Este consenso tuvo el apoyo de Asofarma de México pero sin participación en las sesiones de trabajo y otorgó a un grupo coordinador, imparcial y experto, entera libertad para la organización y el desarrollo de tales sesiones. Los participantes en las sesiones de trabajo en ningún momento tuvieron algún tipo de contacto con Asofarma de México.

Agradecimientos

A los especialistas participantes en las mesas de trabajo y al equipo de Paracelsus (doctores Jorge Aldrete Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez Ramos, Alfredo Arias Luna y Yolox Quetzalli Roque Soto) por colaborar con la redacción de este manuscrito. Reconocimiento especial al área del Centro de Información para Decisiones en Salud Pública (CENIDSP) del Instituto Nacional de Salud Pública por la implementación de la estrategia de búsqueda y recuperación de bibliografía utilizada por el panel para la elaboración de este documento, y al equipo editorial de *Medicina Interna de México* por su atinada orientación para la preparación del material.

REFERENCIAS

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Coronavirus global map. Dirección URL: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>> (Consulta: noviembre 2022).
2. Gobierno de México, Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Informe integral de COVID-19 en México. Número 09-2022, 03 de agosto de 2022. Dirección URL: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-09-22-Int_COVID-19.pdf> (Consulta: noviembre 2022).
3. Sánchez-Herrera K, Lugo-Maldonado M, Huerta-Olvera SG. "Retos e implicaciones en el Sistema de Salud por la pandemia de COVID-19." En: Medel-Palma C, Rodríguez-Nava A, Jiménez-Bustos GR, Martínez-Rojas Rustríán R. México ante el COVID-19: acciones y retos. Cámara de Diputados, Universidad Autónoma Metropolitana, México, 2020; cap. 12 (pp. 127-38).
4. Al-Tawfiq JA, Dinh-Toi C, Van-Thuan H, Memish ZA. From pandemicity to endemicity: the journey of SARS-CoV-2. *J Epidemiol Global Health* 2022; 12: 147-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44197-022-00046-4>.
5. Jamil B. Is COVID-19 pandemic really coming to an end? *J Pak Soc Intern Med* 2022; 3 (1): 1-2.
6. Byers P. SARS-CoV-2 pandemic to endemic: when will we know and what will it look like? *J MSMA* 2022; 63 (6): 174-6.
7. Septiani-Pontoh R, Toharudin T, Nurani-Ruchjana B, et al. Jakarta pandemic to endemic transition: forecasting COVID-19 using NNAR and LSTM. *Appl Sci* 2022; 12 (5771). DOI: <https://doi.org/10.3390/app12125771>.
8. Wilson C. What covid-19 becoming 'endemic' really means. *New Scientist*, 22 January 2022: 14.
9. Suárez V, Suárez-Quezada M, Oros-Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp* 2020; 220 (8): 463-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>.
10. Orellana-Centeno JE, Guerrero Sotelo RN. El proceso de vacunación en México. *Rev ADM* 2021;78(5):270-4. doi: 10.35366/102034.
11. Knaul F, et al; Group from the Observatory for the Containment of COVID-19 in the Americas. Not far enough: public health policies to combat COVID-19 in Mexico's states. *PLoS ONE* 2021; 16 (6). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251722>.
12. Ortiz-Ibarra FJ, et al. COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento; recomendaciones de un grupo multidisciplinario. *Med Int Méx* 2022; 38 (2): 288-321. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493>.
13. Conexión Cinvestav. Las vacunas contra COVID-19 y sus distintos mecanismos de acción; boletín de prensa del 08 de febrero de 2022. Dirección URL: <<https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/las-vacunas-contra-covid-19-y-sus-distintos-mecanismos-de-acci243n>> (Consulta: noviembre 2022).

14. Gutiérrez-López JI, Rodríguez-Reyna R, Garcés-Espinosa JV, Labrada-Rosabal KI. Vacunación con Abdala, actitudes e impacto psicológico en el personal de salud de Niquero. *Multimed* 2021; (25) 6: e2457.
15. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Abdala, vacuna anti-COVID-19 de subunidad proteica. No. de Autorización de Uso en Emergencia: Resolución No. 113/21; fecha de emisión de la autorización: 9 de julio de 2021.
16. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris). Cofepris emite autorización para uso de emergencia de vacuna Abdala. Comunicado a la población No. 43/2021, 29 de diciembre de 2021. Dirección URL: <www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-emite-autorizacion-para-uso-de-emergencia-de-vacuna-abdala?idiom=es> (Consulta: noviembre 2022).
17. García-Osorno ZR, et al. Vacunas contra la COVID-19. *Acta Med Grupo Ángeles* 2021; 19 (3): 429-44. DOI: <https://dx.doi.org/10.35366/101742>.
18. Conecta, Tecnológico de Monterrey. Vacunas contra COVID: características y diferencias. Dirección URL: <https://conecta.tec.mx/es/noticias/nacional/salud/vacunas-contra-covid-caracteristicas-y-diferencias> (Consulta: noviembre 2022).
19. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 475-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>.
20. Gutiérrez BD, et al. Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura. *Acta Med Grupo Ángeles* 2021; 19 (3): 421-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.35366/101741>.
21. Palacio-Lapuente J; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Covid-19 y Atención Primaria: las oleadas que vienen: altas hospitalarias, pacientes críticos sin tratamiento hospitalario y atención demorada que pasa a ser indemorable o urgente. Dirección URL: <www.semfy.com/covid-19-y-atencion-primaria-las-oleadas-que-vienen-altas-hospitalarias-pacientes-criticos-sin-tratamiento-hospitalario-y-atencion-demorada-que-pasa-a-ser-indemorable-o-urgente/> (Consulta: noviembre 2022).
22. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, et al; ComFluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021; 398: 2277-87. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02329-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1).
23. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, Bourron P, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* 2022; 10 (4): 392-402. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00557-9.
24. Organización Mundial de la Salud. Inmunidad colectiva, confinamientos y COVID-19: preguntas y respuestas; 31 de diciembre de 2020. Dirección URL: <www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>. (Consulta: noviembre 2022).
25. Meng H, Mao J, Ye Q. Strategies and safety considerations of booster vaccination in COVID-19. *Bosn J Basic Med Sci* 2022; 22 (3): 366-73. doi: 10.17305/bjbm.2021.7082.
26. Sekalala S, et al. An intersectional human rights approach to prioritising access to COVID-19 vaccines. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (2). doi: 10.1136/bmjgh-2020-004462.
27. Grupo Técnico Asesor de Vacunación Covid-19. Priorización inicial y consecutiva para la vacunación contra SARS-CoV-2 en la población mexicana: recomendaciones preliminares. *Salud Pública Méx* 2021; 63: 286-307. doi: <https://doi.org/10.21149/12399>.
28. Smith MJ. Why we should not 'just use age' for COVID-19 vaccine prioritisation. *J Med Ethics* 2022; 48 (8): 538-541. doi: 10.1136/medethics-2021-107443.
29. Russo AG, Decarli A, Valsecchi MG. Strategy to identify priority groups for COVID-19 vaccination: a population based cohort study. *Vaccine* 2021; 39 (18): 2517-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.076.
30. Faundes V, Pardo R, Cammarata-Scalisi F, Alarcón P, Lay-Son G, San Martín E. Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre priorización de personas con Síndrome de Down y otras condiciones poco frecuentes en la Campaña de Vacunación COVID-19. *Andes Pediatr* 2021; 92 (2): 309-15. doi: 10.32641/andespediatr.v92i2.3716.
31. Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 2021; 371 (6530): 741-5. doi: 10.1126/science.abe6522.
32. Watkinson RE, Williams R, Gillibrand S, Sanders S, et al. Ethnic inequalities in COVID-19 vaccine uptake and comparison to seasonal influenza vaccine uptake in Greater Manchester, UK: a cohort study. *PLoS Med* 2022; 19 (3). doi: 10.1371/journal.pmed.1003932.
33. Yang J, Zheng W, Shi H, Yan X, et al. Who should be prioritized for COVID-19 vaccination in China? A descriptive study. *BMC Med* 2021; 19 (1): 45. doi: 10.1186/s12916-021-01923-8.
34. Jain V, Schwarz L, Lorgelly P. A rapid review of COVID-19 vaccine prioritization in the U.S.: alignment between federal guidance and state practice. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (7). doi: 10.3390/ijerph18073483.
35. Hughes K, Gogineni V, Lewis C, Deshpande A. Considerations for fair prioritization of COVID-19 vaccine and its mandate among healthcare personnel. *Curr Med Res Opin* 2021; 37 (6): 907-9. doi: 10.1080/03007995.2021.1908245.
36. Nicholas W, Sood N, Lam C, Kotha R; et al. Did prioritizing essential workers help to achieve racial/ethnic equity in early COVID-19 vaccine distribution? The LA pandemic surveillance cohort study. *Am J Ind Med* 2022; 65(4):231-41. doi: 10.1002/ajim.23335.

37. Luyten J, Tubeuf S, Kessels R. Rationing of a scarce life-saving resource: public preferences for prioritizing COVID-19 vaccination. *Health Econ* 2022; 31 (2): 342-62. doi: 10.1002/hec.4450.
38. Lazarus JV, et al; COVID-19 Consensus Statement Panel. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature* 2022; 611 (7935): 332-345. doi: 10.1038/s41586-022-05398-2.
39. World Health Organization. Ten Threats to global health in 2019. Dirección URL: <<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>> (Consulta: noviembre 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.

Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria

Tocilizumab, a cutting-edge therapeutic resource against SARS-CoV-2 infection: A scoping review.

Eduardo Tuta-Quintero,¹ Claudia Mora-Karam,¹ Julia Camacho-Osorio,¹ Santiago Rhenals-Acuña,² Francisco Arrieta-Acuña,² Daniela Pérez-Mantilla,³ Nicolás Cristiano-Alvarado,⁴ Juan Pimentel¹

Resumen

OBJETIVO: Explorar la evidencia médica publicada hasta el 20 de abril de 2022 acerca de la eficacia y la seguridad del tocilizumab en pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA: Revisión exploratoria que incluyó bases de datos como PubMed y Scopus, buscando ensayos clínicos y estudios observacionales analíticos en inglés y español. Asimismo, se analizaron registros de ensayos clínicos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS: Cincuenta y cuatro documentos se incluyeron en la evaluación final: estudios de cohorte retrospectiva (n = 20), ensayos clínicos con distribución al azar (n = 16), casos y controles (n = 7), ensayos clínicos sin distribución al azar (n = 5) y estudios de cohorte prospectiva (n = 6), sumando una población total de 20,007 pacientes. Además, se encontraron 15 registros de ensayos clínicos, de los cuales 10 estaban registrados en *US National Library of Medicine*.

CONCLUSIONES: El tocilizumab podría ser eficaz y seguro en el contexto de pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico, en conjunto con otros inmunomoduladores y antivirales. Sin embargo, se requiere un mayor número de ensayos clínicos con distribución al azar y evaluación estricta de los efectos adversos asociados con el bloqueo del receptor de IL-6, en conjunto con otros fármacos.

PALABRAS CLAVE: Tocilizumab; COVID-19; SARS-CoV-2; revisión sistemática.

Abstract

OBJECTIVE: To explore the medical evidence published until April 20, 2022, about the efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients.

METHODOLOGY: Scoping review that included PubMed and Scopus, searching for clinical trials and observational studies in English and Spanish. Additionally, records of clinical trials from the International Clinical Trials Registry Platform were analyzed.

RESULTS: Fifty-four documents were included: retrospective cohort studies (n = 20), randomized clinical trials (n = 16), case control studies (n = 7), non-randomized clinical trials (n = 5) and prospective cohort studies (n = 6), with a total study population of 20,007 patients. There were 15 records of clinical trials of which 10 were registered in the US National Library of Medicine.

CONCLUSIONS: Tocilizumab could be effective and safe to treat patients with moderate to critical COVID-19, in conjunction with additional immunomodulators and antivirals. A greater number of randomized clinical trials, however, are needed to explore the efficacy and safety of tocilizumab.

KEYWORDS: tocilizumab; COVID-19; SARS-CoV-2; Systematic review.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

Recibido: 15 de junio 2022

Aceptado: 29 de junio 2022

Correspondencia

Eduardo Andrés Tuta Quintero
Eduardotuqu@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Tuta-Quintero E, Mora-Karam C, Camacho-Osorio J, Rhenals-Acuña S, Arrieta-Acuña F, Pérez-Mantilla D, Cristiano-Alvarado N, Pimentel J. Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria. Med Int Méx 2023; 39 (1): 66-90.

ANTECEDENTES

A finales del año 2019, se comenzaron a reportar casos de neumonía con características atípicas asociadas con coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. La rápida propagación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) generó una amenaza para la salud pública en todo el mundo.¹ Aproximadamente el 90% de todas las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o se manifiestan con síntomas leves a moderados, como fiebre, tos seca, disnea, cefalea y mialgias.² La COVID-19 severa o grave sucede frecuentemente en pacientes mayores con comorbilidades, y se acompaña de frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, una relación presión parcial de oxígeno (PaO_2) y fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) < 300 y/o infiltrados pulmonares.³ La enfermedad crítica se manifiesta con un síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia multiorgánica con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) y soporte renal en la unidad de cuidados intensivos (UCI).^{2,3}

En el momento no hay conocimiento de medicamentos antivirales e inmunomoduladores eficaces y seguros en la regulación del sistema inmunitario y reducción de la mortalidad por COVID-19.⁴ El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe la transducción de señales de la interleucina 6 (IL-6) bloqueando su receptor. Este medicamento se prescribe en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica.⁵ En la actualidad, es recomendado por algunos autores como tratamiento complementario en pacientes COVID-19, debido al control que ejerce en la respuesta inmunitaria desproporcionada o tormenta de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6.^{6,7} Debido al rápido crecimiento de la

evidencia científica respecto al tocilizumab en el tratamiento de la COVID-19, resulta importante realizar estudios sistemáticos que permitan resumir la evidencia acumulada hasta el momento. Esta revisión exploratoria analiza la evidencia médica disponible hasta el 20 de abril de 2022 sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en el manejo médico de pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA

En este artículo se siguió la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)⁸ [Cuadro 1 y Figura 1] y los pasos propuestos por Arksey y O'Malley⁹, y revisados por Levac:¹⁰ 1) identificación de la pregunta de investigación; 2) identificación de estudios relevantes; 3) selección de estudios; 4) extracción de datos; 5) síntesis e informe de resultados. La pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el estado actual de la evidencia médica sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con enfermedad moderada, severa y crítica por SARS-CoV-2?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios experimentales (ensayos clínicos con y sin distribución al azar) y observacionales analíticos (estudios de cohorte, casos y controles, transversales) en idioma inglés y español. Se excluyeron revisiones sistemáticas o revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, artículos de posición, guías de manejo clínico, protocolos y documentos sin acceso al resumen o texto completo.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se incluyeron las bases de datos PubMed y Scopus y se utilizaron términos clave de acuerdo con cada base. Las referencias citadas en los documentos incluidos, si cumplían con los criterios

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Soin y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	90 con TCZ y 90 con TME; edad media de 57 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a grave	Lancet Respir Med	India	El 9% de pacientes del grupo intervención progresó de enfermedad moderada a grave o de enfermedad grave a muerte frente al 13% del grupo control al día 14 (HR: -3.71; IC95%: -18.23-11.19; p = 0.042); se reportaron 54 efectos adversos en 33 pacientes en el grupo de TCZ y 55 efectos adversos en 22 pacientes en el grupo de TME	Ausencia de estudio enmascarado y sin placebo
Hermine y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	64 con TCZ y 67 con TME; edad media de 64 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	JAMA Intern Med	Francia	En el grupo de TCZ, el 12% (HR: 0.58; IC del 95%: 28%-4%) menos de pacientes necesitaron VMI o murieron y 17% requirieron VMI o murieron al día 14, además, se evidenció aumento en el recuento de linfocitos y disminución de la PCR	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Stone y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	161 con TCZ y 81 con placebo; edad media de 59.8 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado	N Engl J Med	Estados Unidos	En los pacientes en manejo con TCZ el tiempo de interrupción del oxígeno suplementario fue de 5 días (IC95%: 3.8-7.6; p = 0.069) y el riesgo de intubación y muerte fue de 0.83 (IC95%: 0.38-1.81; p = 0.064); Un total de 22 pacientes padecieron neutropenia en el grupo de TCZ frente a un paciente en el grupo de placebo (p = 0.002)	Diferencias en los TME y un alto porcentaje de pacientes mayores con alta carga de morbilidad y mortalidad
Salama y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	249 con TCZ y 128 con placebo; edad media de 56 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 sin requerimiento de VMI	N Engl J Med	Estados Unidos	El porcentaje de pacientes que requirieron VMI o había muerto fue del 12% (IC del 95%: 8.5-16.9) en el grupo intervención frente al 19.3% (IC del 95%: 13.3-27.4) del grupo placebo (p = 0.004); el 5.2% de los pacientes que recibieron TCZ tuvieron infección grave frente al 7.1% del grupo placebo	Diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento del estudio
Rosas y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	294 con TCZ y 144 con placebo; edad media de 60.9 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en población con diagnóstico de COVID-19 grave	N Engl J Med	Estados Unidos	La mortalidad al día 28 fue del 19.7% en pacientes con tocilizumab y del 19.4% en el grupo de placebo (IC del 95%: 7.6-8.2; p = 0.094); además, el 77.3% de los pacientes en el grupo de TCZ y el 81.1% en el grupo de placebo hasta el día 28 notificaron efectos adversos	Pequeño tamaño de muestra

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Salvarani y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	60 con TCZ y 66 con TME; edad media de 60 años	Evaluar el efecto de la administración temprana de TCZ en los desenlaces clínicos en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2	JAMA Intern Med	Italia	En el grupo de TCZ el 28,3% experimentó un empeoramiento clínico dentro de los 14 días frente al 27% del grupo en tratamiento estándar (HR: 1.05; IC del 95%: 0.59-1.86). De 21 efectos adversos ocurridos, 14 fueron en el grupo de TCZ y 7 en el grupo de TME	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Ramiro y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	86 con TCZ y 86 con placebo; edad media de 67 años	Evaluar la eficacia y seguridad de ciclo de MPD con o sin TCZ en pacientes con neumonía grave y crítica por SARS-CoV-2	Ann Rheum Dis	Holanda	La terapia en conjunto reduce el requerimiento de VMI en un 71% (HR: 0.29; IC 95%: 0.14-0.65) y la mortalidad en un 65% (HR: 0.35; IC95%: 0.19-0.65) (p < 0.001); en el grupo bajo TCZ, 15 pacientes cursaron infecciones bacterianas durante la hospitalización y hubo tendencia a la embolia pulmonar (p = 0.059).	Se observa que un sobreajuste estadístico aumentó el HR más de lo esperado
Horby y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	2022 con TCZ y 2094 con TME; edad media de 63.6 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2 moderada a severa	The Lancet	Estados Unidos	Pacientes bajo TCZ se asociaron con reducción en la mortalidad a los 28 días del 31% frente al 35% en el grupo control (HR: 0.85; IC del 95%: 0.76-0.94; p = 0.028); se reportaron tres efectos adversos graves posiblemente relacionados con el TCZ: uno de otitis externa, bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> y absceso pulmonar	No se reportó suficiente información sobre infección no COVID asociada con el TCZ
Zhao y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	14 con FV/TCZ, 7 FV y 5 TCZ; edad media de 73.5 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ y favipiravir en combinación en pacientes con COVID-19 moderado a crítico	Biomed Pharmacother	China	Se evidenció mayor tasa de alivio de lesiones pulmonares al día 14 en el grupo de terapia combinada (HR 2.66; IC 95%: 1.08-6.53; p = 0.019) al compararse únicamente con FV; se reportaron nueve efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado y dos en el grupo de FV y TCZ, respectivamente	Pequeño tamaño de muestra y deferenencias en las dosis administradas de TCZ y FV
Gordon y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	353 con TCZ, 48 SR y 402 placebo; edad media de 61.4 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ y SR en pacientes con COVID-19 grave a crítico	N Engl J Med	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad y prevención de ingreso hospitalario del 28% (98/350) en manejo con TCZ, 22.2% (10/45) con SR y 35.8% (142/397) para el grupo control; se reportaron 9 efectos adversos graves en el grupo de TCZ y 11 eventos adversos graves en el grupo de control	Diferencias en los TME y ausencia de estudio enmascarado

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Veiga y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	65 con TCZ y 64 con TME; edad media de 57 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con COVID-19 moderado a crítico	BMJ	Brasil	El 18% de los pacientes en el grupo de TCZ y el 20% en el grupo de TME requirieron VMI o murieron (OR: 1.54; IC del 95%: 0.66-3.66; $p = 0.032$), y la mortalidad fue del 17% en el grupo de TCZ frente al 3% del grupo de TME a los 15 días (OR: 6.42; IC95%: 1.59-43.2); el 43% de pacientes que recibieron TCZ reportaron efectos adversos	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Strohbehn y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	32 recibieron diferentes dosis de TCZ; edad media de 69 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	Clin Pharmacol Ther	Estados Unidos	Se evidenció disminución en parámetros clínicos como la fiebre en el 75% de los pacientes y reducción en las concentraciones de PCR en el 86% de los pacientes a estudio; la tasa de mortalidad a los 28 días fue del 16%	Pequeño tamaño de muestra
Sabbatini y col.	Ensayo clínico no con distribución al azar	29 muestras de pacientes; edad media de 69.4 años	Determinar la relación entre la respuesta terapéutica con TCZ y las concentraciones de microARN en pacientes con infección por SARS-CoV-2	Mech Ageing Dev	Italia	Pacientes con COVID-19 que no respondieron de manera adecuada al manejo con TCZ tenían concentraciones séricas más bajas de miR-146a-5p posterior al tratamiento ($p = 0.007$)	Pequeño tamaño de muestra
Sciascia y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	63 con TCZ; edad media de 62.6 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	Clin Exp Rheumatol	Italia	PaO ₂ /FIO ₂ mostró mejoría progresiva desde el ingreso (152 ± 53), al día 7 (283.73 ± 115.9) y hasta el día 14 (302.2 ± 126) ($p < 0.005$); además, de una mejora en la supervivencia (HR: 2.2; IC del 95%: 1.3-6.7; $p < 0.005$)	Pequeño tamaño de muestra y diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento
Perrone y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	301 con TCZ; incluyó población mayor de 18 años de edad	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	J Transl Med	Italia	La tasa de mortalidad en pacientes con TCZ fue del 18.4% (IC97%: 13.6-24.0; $p = 0.052$) frente al 22.4% (IC97%: 17.2-28.3; $p < 0.001$) sin manejo médico con el anticuerpo monoclonal a los 14 y 30 días; se notificó al menos un evento adverso en el 40.8% de la población total	Escasez de medicamentos durante la realización del estudio

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Malekzadeh y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	126 con TCZ; edad media de 53.4 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Int Immunopharm	Irán	La tasa de supervivencia en pacientes que recibieron TCZ fue mayor frente a la MTE (HR 0.057; IC95% 0.017-0.187; p < 0.001); no se reportaron efectos adversos graves relacionados con TCZ	Escasez de medicamentos durante la realización del estudio
Dastan y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	42 con TCZ; edad media de 56 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Int Immunopharm	Irán	En pacientes que recibieron únicamente TCZ, el 14% requirió VMI y en el 83.3% se observó mejoría clínica; se destaca un daño neurológico como efecto adverso asociado con el TCZ	Pequeño tamaño de muestra
Klopfenstein y col.	Casos y controles	20 con TCZ y 21 con TME; edad media de 76.8 años	Evaluar los resultados clínicos del manejo médico con TCZ frente a la TME en pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico de COVID-19	Med Mal Infect	Francia	La tasa de mortalidad e ingreso a UCI en el grupo con TCZ fue del 25% frente al 72% del grupo control (p = 0.002); además, los pacientes en TME requirieron en un 32% más VMI (p = 0.006)	Pequeño tamaño de muestra
Campochiaro y col.	Cohorte retrospectiva	32 con TCZ y 33 con TME; edad media de 64 años	Evaluar los resultados clínicos a los 28 días del manejo médico con TCZ frente a la TME en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	Eur J Intern Med	Italia	El 69% de los pacientes en tratamiento con TCZ experimentaron mejoría clínica frente al 61% con tratamiento estándar (p = 0.061), y la mortalidad fue del 15% en el grupo intervención frente al 33% en el control (p = 0.015; se reportaron 8 efectos adversos graves en 8 (25%) pacientes del grupo de TCZ frente a 9 (27%) en el grupo de TME	Pequeño tamaño de muestra y diseño retrospectivo
Gupta y col.	Cohorte retrospectiva	433 con TCZ y 3491 con TME; edad media de 62 años	Analizar los desenlaces clínicos en mortalidad de pacientes con COVID-19 moderado a crítico en tratamiento con TCZ	JAMA Intern Med	Estados Unidos	En pacientes bajo tratamiento con TCZ la mortalidad fue del 27.5% (IC95%: 21.2%-33.8%) frente al 37.1% (IC95%: 35.5%-38.7%) en TME; el 32.3% de los pacientes en manejo con TCZ tuvieron infecciones secundarias frente al 31.1% del grupo con TME	Los pacientes en manejo con TCZ fueron más jóvenes y no se unificó para todos los pacientes el número de dosis de TCZ

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Mikulska y col.	Cohorte retrospectiva	130 con TCZ/MPD y 66 con TME; edad media de 67.5 años	Evaluar los desenlaces clínicos del manejo médico en conjunto con TCZ y MPD en pacientes con neumonía moderada a grave por SARS-CoV-2	PLoS One	Italia	Las tasas de supervivencia en pacientes en tratamiento con TCZ y MPD fue del 85.9% (IC95%: 80.7-92.6) frente al 71.9% (IC95%: 46-73) en TME; el 68% de los pacientes del grupo intervención mostraron elevación de las enzimas hepáticas frente al 8% de pacientes con TME	Estudio sin distribución al azar
Menzella y col.	Casos y controles	41 con TCZ y 38 TME; edad media de 66.5 años	Describir la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 sin requerimiento de VMI	Crit Care	Italia	Los pacientes en tratamiento con TCZ tuvieron un riesgo del 39% de intubación (p = 0.006) y de muerte del 25% (p = 0.036) frente al 64 y 53% en el grupo control, respectivamente. Dos pacientes de los casos tuvieron abscesos pulmonares por <i>Staphylococcus aureus</i>	Diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento del estudio
Langer y col.	Cohorte retrospectiva	52 con TCZ y 41 con AK; edad media de 59 años	Analizar los desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en tratamiento con AK o TCZ	Int J Infect Dis	Estados Unidos	El riesgo de muerte fue del 22% en el grupo que recibió AK comparado con el 46.2% con TCZ y la tasa de respuesta al tratamiento con AK fue del 63.4% frente al 43.2% con TCZ	Estudio sin distribución al azar
Rossotti y col.	Casos y controles	74 con TCZ y 148 TME; edad media de 59 años	Analizar el efecto del TCZ en la supervivencia y alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Journal of Infection	Italia	La administración de TCZ se asoció con mejor supervivencia global (HR: 0.499; IC95%: 0.262-0.952; p = 0.035); sin embargo, con una estancia hospitalaria más prolongada (HR: 1.658; IC95%: 1.088-2.524; p = 0.019)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Price y col.	Cohorte prospectiva	239 con TCZ; edad media de 64 años	Analizar el manejo médico con TCZ y su impacto en desenlaces clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave	Chest	Estados Unidos	La supervivencia a 14 días fue del 86% y 53 pacientes (22%) requirieron VMI (p < 0.001). La supervivencia a los 14 días para los pacientes que recibieron VMI fue del 72%; el 6% de los pacientes tuvieron neutropenia	No se evaluó el efecto en los desenlaces de otros medicamentos prescritos en el TME

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Sinha y col.	Cohorte prospectiva	255 con TCZ o SR; edad media de 59 años	Determinar el tiempo óptimo para la administración del TCZ o SR en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19	Int J Infect Dis	Estados Unidos	El 10.9% de los pacientes murieron y el 85.5% fueron dados de alta; las infecciones secundarias no se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (OR: 1.09; IC del 95%: 0.36-3.38)	Estudio sin distribución al azar, pequeño tamaño de muestra, ausencia de grupo control y diferencias en el TME
Callejas y col.	Cohorte retrospectiva	60 con MPD, 23 con MPD/TCZ y 9 con TCZ; edad media de 63.9 años	Analizar la eficacia de la administración de pulsos de MPD y TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	Medicina clínica	España	El porcentaje de supervivencia fue del 4.4% (HR: 0.02; IC95%: 0.004-0.835; $p = 0.040$) en el grupo de MPD/TCZ y del 8.3% (HR: 0.64; IC95%: 0.03-1.18; $p = 0.065$) para el grupo de solo MPD	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Moreno y col.	Cohorte retrospectiva	77 con TCZ y 159 con TME; edad media de 62 años	Analizar las características clínicas y los predictores de mortalidad en pacientes tratados con TCZ por neumonía grave por COVID-19	J Autoimmun	España	La mortalidad en el grupo con TCZ fue del 12.9% (10/77), ocurriendo una mediana de 26 días; los predictores basales de mortalidad fueron $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, puntuación CURB65 ≥ 3 y LDH	Limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Canziani y col.	Casos y controles	64 con TCZ y 64 con TME; edad media de 63 años	Analizar las características clínicas en pacientes tratados con TCZ por neumonía grave por COVID-19	J Autoimmun	Italia	TCZ se asoció con un menor riesgo de VMI (HR: 0.36; IC95%: 0.16-0.83; $p = 0.017$), sin cambios en la mortalidad entre los días 6 y 30 (HR: 0.41; IC95%: 0.17-0.96; $p = 0.039$)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Martínez y col.	Cohorte retrospectiva	260 con TCZ y 969 con TME; edad media de 65 años	Analizar el efecto en la mortalidad hospitalaria del manejo médico con TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2	Clin Microbiol Infect	España	TCZ se asoció con disminución del riesgo de muerte (HR: 0.34; IC95%: 0.16-0.72; $p = 0.005$) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (HR: 0.39; IC95%: 0.19-0.80; $p = 0.011$) en pacientes con PCR > 150 mg/L	Análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Roumier y col.	Cohorte prospectiva	49 con TCZ y 47 con TME; edad media de 60 años	Analizar la evolución clínica y paraclínica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en manejo médico con TCZ	J Clin Immunol	Francia	TCZ se asoció con menor necesidad de VMI (HR: 0.39; IC95%: 0.25-0.56; $p < 0.001$), sin mejorar la supervivencia global (HR: 0.68; IC95%: 0.31-1.748; $p = 0.338$); se reportaron tasas del 35% de neutropenia en el grupo de TCZ ($p < 0.001$)	Diferencias en los TME entre los grupos del estudio
Corominas y col.	Cohorte prospectiva	104 con TCZ; edad media de 59.7 años	Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con TCZ en pacientes con COVID-19 moderado a grave	Clinical Immunology	España	La tasa de mortalidad global fue del 5.8%, se evidenció disminución en las concentraciones de PCR y ferritina ($p < 0.001$). No se reportaron efectos adversos asociados con el TCZ	Análisis retrospectivo y limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Tian J y col.	Cohorte retrospectiva	65 con TCZ y 130 con TME; edad media de 71 años	Describir la eficacia y seguridad del tratamiento con TCZ de la COVID-19 moderado a crítico	J Immunology	China	La mortalidad del 21.5% en el grupo de TCZ frente al 32.3% del grupo control ($p = 0.012$); después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades, la administración de TCZ se asoció con menor proporción de muerte intrahospitalaria (HR = 0.47; IC95% = 0.25-0.90; $p = 0.023$). La elevación de las enzimas hepáticas fue el efecto adverso más notificado en el grupo de TC	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Mussini y col.	Cohorte retrospectiva	266 con TCZ; edad media de 64 años	Identificar al comienzo del tratamiento con TCZ, factores asociados con el riesgo de progresión a VMI o muerte	PLoS ONE	Reino Unido	La puntuación propuesta podría ayudar a identificar a pacientes con probabilidad de progresar a VMI o muerte para ser seleccionados para eventuales terapias de rescate	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Okoh y col.	Casos y controles	77 con TCZ y 266 con TME; edad media de 55 años	Evaluar el efecto de TCZ en pacientes hospitalizados por diagnóstico de COVID-19	J Med Virol	Estados Unidos	Se evidenció una incidencia de SDRAs y muerte intrahospitalaria del 3 y 4% en el grupo de TCZ frente al 26 y 34% del grupo control ($p = 0.040$ y $p = 0.013$)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Quartuccio y col.	Casos y controles	42 con TCZ y 69 con TME; edad media 58.5 años	Analizar el curso clínico de pacientes con COVID-19 grave en manejo médico con TCZ	J Clin Virol	Italia	A los 30 días después de la administración de TCZ la mortalidad fue del 17%. Altas concentraciones de IL-6 y PCR se asociaron con peores resultados clínicos en pacientes con TME	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Morrison y col.	Cohorte retrospectiva	81 con TCZ; edad media de 64 años	Reportar características clínicas de pacientes con COVID-19 tratados con TCZ moderado a crítico	J Autoimmun	Estados Unidos	La administración de tocilizumab dentro de los 12 días posteriores al inicio de los síntomas fue el único predictor independiente de la supervivencia hospitalaria a los 28 días (OR: 0.296; IC95%: 0.098-0.889); se reportaron 17 infecciones bacterianas y 3 fúngicas	Único centro de estudio y limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Vu y col.	Cohorte retrospectiva	60 con TCZ; edad media de 54 años	Describir los desenlaces clínicos de los pacientes con TCZ con COVID-19	BMC Infect Dis	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad del 15% y el 60% logró mejoría clínica; 16 pacientes (26.7%) tuvieron complicaciones infecciosas con TCZ, de los cuales 10 (62.5%) habían recibido corticosteroides	Pequeño tamaño de muestra sin grupo control
Den Eynde y col.	Cohorte retrospectiva	38 con MPD, 78 con MPD/TCZ y 21 con TCZ; edad media de 73.2 años	Evaluar si la administración de corticosteroides y el TCZ reducen el riesgo de muerte en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2	Infect Dis	España	La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 33.3% en el grupo de TCZ; sin embargo, los pacientes tratados con tocilizumab eran más jóvenes ($p < 0.001$). El tratamiento con corticosteroides/TCZ (HR: 0.443; IC95%: 0.257-0.761) se asoció con menor probabilidad de muerte en comparación con no recibir tratamiento inmunomodulador (HR: 0.292; IC95%: 0.180-0.474)	Análisis retrospectivo y diferencia en los esquemas terapéuticos entre pacientes
Maeda y col.	Cohorte retrospectiva	23 con TCZ y 201 con TME; edad media de 63 años	Describir los desenlaces clínicos de la administración de TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	J Med Virol	Estados Unidos	Los pacientes en manejo médico con TCZ frente al grupo control tuvieron una mayor proporción de nivel de atención en la UCI (70 vs 20.3%, $p < 0.001$), VMI (45.4 vs 11.9%, $p < 0.001$) y tasas de mortalidad hospitalaria (33.3 frente al 16.6%, $p = 0.058$)	Único centro de estudio y análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
De cáceres y col.	Cohorte retrospectiva	75 con TCZ; edad media de 64 años	Evaluar el efecto en desenlaces clínicos del manejo médico con TCZ a pacientes con diagnóstico de COVID-19	Pharmacol Rep	España	La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 30.7% (IC95%: 20.5-42.4%), además, se asoció con reducción en los casos con SDRA grave ($p < 0.001$) al quinto día después de su administración. En cuatro pacientes se notificó un aumento temporal de las enzimas hepáticas	Análisis retrospectivo, pequeño tamaño de muestra sin grupo control
Salvati y col.	Cohorte retrospectiva	20 con TCZ y 13 con TME; edad media de 68 años	Evaluar la respuesta clínica y paraclínica después de una semana de tratamiento con TCZ en pacientes con COVID-19 crítico	Immunol Lett	Italia	Entre los pacientes que recibieron TCZ, 5 (25%) fallecieron a los 23 días después del tratamiento frente a 7 (54%) pacientes del grupo control frente a los 16 días	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Kaminski y col.	Cohorte retrospectiva	65 con TCZ IV y 60 con TCZ SB	Comparar los efectos de la administración IV y SB de TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19	Int J Infect Dis	Estados Unidos	Las tasas de mortalidad fueron del 15% en el grupo IV frente al 17% en el grupo SB. En el día 28, habían fallecido 24 pacientes en el grupo IV, en comparación con 30 del grupo SB ($p = 0.015$)	Se administró plasma convaleciente y corticosteroides que pudieron haber alterado los resultados
Holt y col.	Cohorte retrospectiva	32 con TCZ y 30 con TME; edad media de 62 años	Evaluar el efecto de TCZ en la mortalidad en pacientes con COVID-19	Sci Rep	Estados Unidos	El manejo médico con TCZ no disminuyó la mortalidad en pacientes con COVID-19 cuando las concentraciones de IL-6 variaban entre 1384.2 ± 1234.7 pg/ml	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Tsai y col.	Cohorte prospectiva	84 con TCZ y 190 con TME; edad media de 63 años	Evaluar el efecto de TCZ en la mortalidad de pacientes con COVID-19	Sci Rep	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad del 27.3% para ambos grupos (OR: 1.0; IC95%: 0.465-2.151; $p = 1.00$); el 24.2% de pacientes del grupo de TCZ requirieron VMI frente al 18.2% del grupo control ($p = 0.405$)	Pequeño tamaño de muestra
Rosas y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	434 con TCZ más RDV y 215 con placebo más RDV; edad media de 60 años	Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ más RDV en pacientes hospitalizados por neumonía severa por COVID-19	Intensive Care Medicine	Estados Unidos	El tiempo medio desde la distribución al azar hasta el alta hospitalaria fue de 14 (IC95%: 12-15) días con TCZ + RDV y de 14 (IC95%: 11-16) días con placebo + RDV. Reacciones adversas graves ocurrieron en 128 (29.8%) pacientes en el grupo de TCZ + RDV y en 72 (33.8%) en el grupo de placebo + RDV	Pequeño tamaño de muestra, desequilibrio de muestra a pesar de la distribución al azar

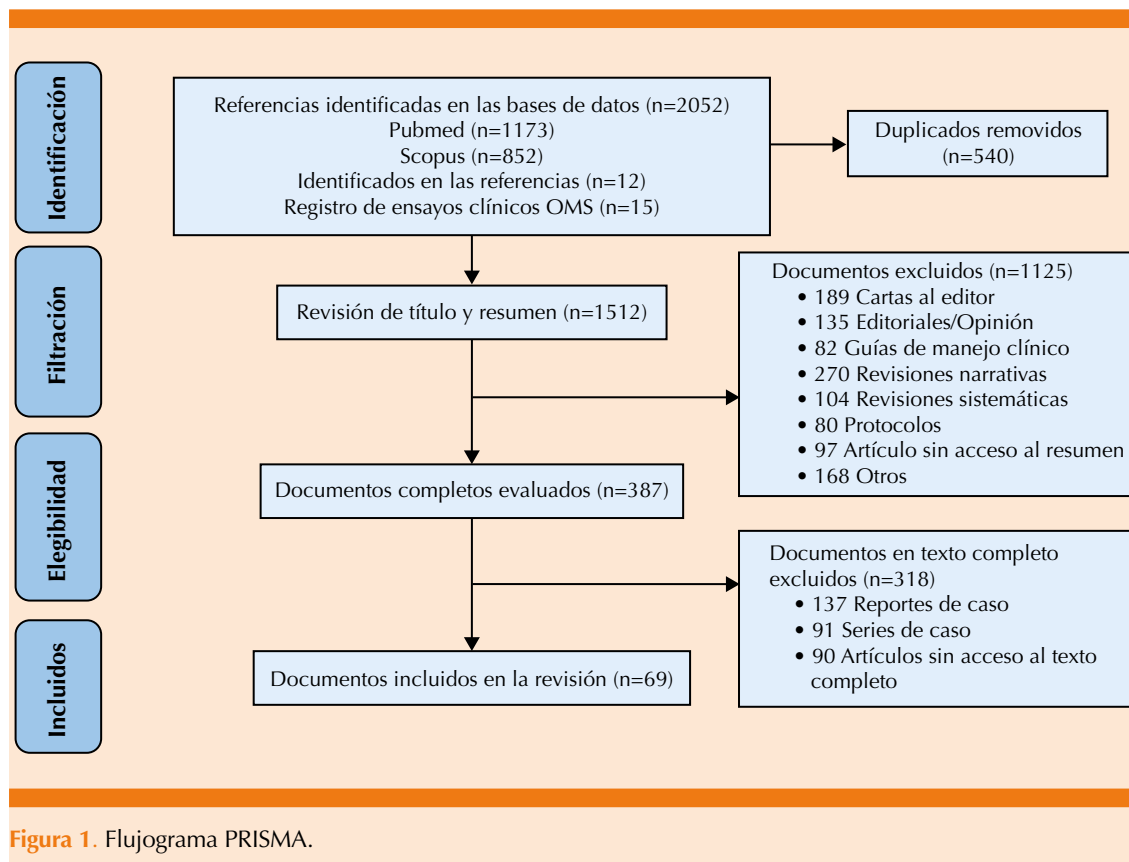
Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Wang y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	33 con TCZ más TME y 32 con TME, edad media de 63 años	Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ más TME en pacientes con COVID-19 moderado o severo	Frontiers of Medicine	China	El grupo de TCZ + TME tuvo una tasa de curación más alta frente al grupo de TME, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (94.1 vs 87.1%, IC95%: 7.19%-21.23%, p = 0.4133). El alivio de la hipoxia al cuarto día fue más alto y estadísticamente significativo al día 12 en el grupo de TCZ + TME que en el grupo control (p = 0.0359).	Pequeño tamaño de muestra
Declercq y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	112 con AK y 230 con TME. Simultáneo 114 con TCZ y 115 con TME, edad media 65 años	Evaluar eficacia y seguridad de AK y TCZ en pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipoxemia	The Lancet Resp. Medicine	Bélgica	En el grupo de AK el tiempo estimado de mejoría clínica tuvo una mediana de 12 días (IC95%: 10-16) contra 12 días (IC95%: 10-15) frente al grupo de TME. En el grupo de TCZ el tiempo de mejoría clínica tuvo una mediana de 11 días (IC95%: 10-16), contra el grupo de TME que tuvo una mediana de 12 días (IC95%: 11-16)	Pequeño tamaño de muestra para demostrar seguridad
Hamed y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	23 tratados con MPD, 26 con MPD y TCZ, se agregaron 27 controles, edad media de 48 años	Evaluar la eficacia de la MPD y el TCZ más MPD en pacientes con neumonía severa por COVID-19	Journal of Infection and Public Health	Emiratos Árabes Unidos	La tasa de admisión a UCI y la necesidad de VMI fueron menores en el grupo de solo MPD (p = 0.04). El tiempo de VMI fue menor en el grupo de MPD (1.09 ± 3.68 días), fue mayor el tiempo en el grupo de TCZ + MPD (7.93 ± 14.86 días). El número de días en UCI fue menor en el grupo de solo MPD (p = 0.043)	Grupo control elegido de manera retrospectiva, pequeño tamaño de muestra
Brosnahan y col.	Cohorte retrospectiva	314 solo con corticosteroide, 125 solo TCZ, 223 corticoides más TCZ, y 505 controles. Edad media 60 años	Evaluar el efecto y la seguridad de TCZ y altas dosis de corticosteroides en la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID-19	Annals of Pharmacotherapy	Estados Unidos	El grupo de corticosteroide más TCZ tuvo menor mortalidad que el grupo de solo corticosteroide y que el control (HR: 0.56; IC95%: 0.38-0.84; p = 0.005). No hubo mayor riesgo de infección en el grupo de TCZ	No hubo distribución al azar y las dosis de corticosteroides no estuvieron estandarizadas

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continuación)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Mert y col.	Casos y controles retrospectivo	174 con TCZ, 174 con TME. Edad media 53 años	Eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con COVID-19	Rheumatology International	Turquía	TCZ redujo la mortalidad y la VMI (OR: 0.40; p = 0.0017), no hubo complicaciones graves en el grupo TCZ	Estudio retrospectivo, pérdida de datos y de pacientes
Martínez y col.	Cohorte prospectiva	82 recibieron TCZ y 695 no recibieron TCZ. Edad media 52 años	Eficacia de TCZ en pacientes con infección severa por COVID-19 en un centro de salud de tercer nivel	Rev. Invest. Clínica	México	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos, la mortalidad fue del 34% en ambos grupos (p = 0.98), TCZ no se asoció de forma independiente con la mortalidad. La VMI y la estancia hospitalaria fueron más frecuentes en el grupo de TCZ (46 vs 11%; p < 0.01; 22 vs 10%; p < 0.01)	Los grupos de cohorte no estaban equilibrados, no hubo una terapia con TCZ estandarizada
Dolci y col.	Cohorte retrospectiva	135 con TCZ y 142 con MPD. Edad media 65 con TCZ contra 73 en el grupo de MPD	Eficacia de TCZ y MPD en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2	The Brazilian J of Inf Diseases	Italia	El grupo de TCZ se asoció con reducción de mortalidad (OR 0.49; IC95%: 0.21-1.1), de igual manera con TCZ hubo una reducción de VMI (OR 0.35; IC95% 0.13-0.9) comparado con el grupo de MPD	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
AlQahtani y col.	Cohorte retrospectiva	100 con TCZ y dexametasona, 35 con dexametasona. Edad media de 60 años	Eficacia y seguridad de TCZ con y sin dexametasona en infección crítica por COVID-19	J Infection and Public Health	Arabia Saudita	La mortalidad fue del 36% con TCZ y del 37% con dexametasona (p = 0.910), la edad mayor de 60 años se asoció con mayor mortalidad (OR:1.030; IC95%:1.004-1.057)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo

TCZ: tocilizumab; TME: terapia métrica estándar; MPD: metilprednisolona; FV: favipiravir; SR: sarilumab; AK: anakinra; RDV: remdesivir; VMI: ventilación mecánica invasiva; SDR: síndrome de dificultad respiratoria aguda; PaO₂: presión parcial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; OR: razón de momios; ARN: ácido desoxirribonucleico; PCR: proteína C reactiva; IV: intravenosa; IB: intravenosa; SB: subcutánea.



de elegibilidad y si no se habían identificado previamente, fueron tomadas en cuenta para una posible inclusión final. Asimismo, se buscaron registros de estudios de 17 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud.¹¹ **Cuadro 2**

Extracción de datos

La totalidad de autores revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones potencialmente relevantes de manera independiente. Con reuniones periódicas se generaron consensos sobre las publicaciones que se incluirían revisando los títulos y resúmenes, con el fin de obtener los documentos seleccionados en texto completo y

posterior a su lectura, síntesis y análisis acorde con los criterios de inclusión.

Síntesis de datos

En una tabla se sintetizaron las características y distribución de las publicaciones incluidas. Las variables de extracción de datos fueron: autores, tipo de estudio, tamaño de muestra, objetivo, revista, país de los autores, ocurrencia y hallazgos principales. En otro formato se extrajeron los datos de ensayos clínicos: identificador del ensayo, el diseño del ensayo, el país, el tamaño de la muestra, grupo intervención y control, el resultado primario, la fecha de registro o fecha de inicio y la fecha aproximada de finalización. Por último, se realizó una síntesis narrativa de los resultados.

Cuadro 2. Características de los ensayos clínicos (continúa en la siguiente página)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control +	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT04479358	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 2	Estados Unidos	332	Brazo 1: TCZ 40 mg Brazo 2: TCZ 120 mg Brazo 3: TCZ 400 mg	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 28 días	10 de septiembre de 2020	1 de marzo de 2021
NCT04377750	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 4	Israel	400	TCZ 8 mg/kg	TME	Mortalidad durante un periodo de 28 días	8 de abril de 2020	8 de mayo de 2021
NCT04332094	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	España	276	TCZ + hidroxiclo-roquina + azitromicina	Hidroxiclo-roquina + azitromicina	Requerimiento de VMI y mortalidad durante un periodo de 14 días	2 de abril de 2020	Octubre de 2020
NCT04412291	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	Suecia	120	Brazo 1: TCZ 8 mg/kg + TME Brazo 2: Anakinra 400 mg / día + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 28 días	11 de junio de 2020	Junio de 2021
NCT04335305	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 2	España	24	TCZ 8 mg/kg + pembrolizumab 200 mg dosis única	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 15 días	9 de abril de 2020	30 de junio de 2021
NCT04310228	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico*	China	150	TCZ 8 mg/kg + favipiravir 1600 mg cada 12 horas durante 7 días	TME	Disminución de la carga viral, alivio de la neumonía en la tomografía pulmonar y temperatura corporal	Marzo de 2020	Mayo de 2020
NCT04779047	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 4	Egipto	150	Brazo 1: TCZ + remdesivir + lopinavir/ritonavir Brazo 2: TCZ + hidroxiclo-roquina + ivermectina	TME	Mejoría clínica durante un periodo de 7 días	1 de octubre de 2020	5 de abril de 2021
NCT04560205	Ensayo clínico cuasi experimental.* Fase 1	Pakistán	50	TCZ 8 mg/kg	TME	Requerimiento de VMI durante un periodo de 10 días	1 de mayo de 2020	30 de diciembre 2021

Cuadro 2. Características de los ensayos clínicos (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control †	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT04476979	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	Guyana Francesa	120	TCZ 8 mg/kg + Dexametasona 10 mg dosis única, seguido 5 mg/día por 5 días y 2.5 mg por día por hasta 4 días	Dexametasona + TME	Mortalidad durante un periodo de 14 días	16 de julio de 2020	31 de diciembre de 2021
NCT04380818	Ensayo clínico sin distribución al azar paralelo multicéntrico*	España	106	TCZ 600 mg/día durante 2 días	TME	Mejoría en parámetros respiratorios	5 de junio de 2020	1 de julio de 2021
U1111-1252-7966	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.** Fase 4	Brasil	35	TCZ 400 mg/día	TME	Mortalidad durante un periodo de 28 días	16 de marzo de 2020	12 de diciembre de 2020
ChiCTR2000030894	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 4	China	150	Favipiravir 1600 mg cada 12 horas, seguido de 600 mg cada 12 horas del segundo al séptimo día TCZ 8 mg/kg	TME	Disminución de la carga viral, fiebre y alivio de la neumonía por imágenes diagnósticas	16 de marzo de 2020	ND
ChiCTR2000029765	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 4	China	188	TCE + TME	TME	Requerimiento de VMI, mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria	13 de febrero de 2020	ND
2020-001995-13	Ensayo clínico con distribución al azar controlado.* Fase 4	España	500	TCZ + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario, VMI, disminución de la carga viral y mortalidad	10 de mayo de 2020	ND
2020-001770-30	Ensayo clínico con distribución al azar controlado*	Bélgica	60	TCZ + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario, VMI, disminución de la carga viral y mortalidad durante un periodo de 28 días	15 de abril de 2020	ND

*, reclutando; **, no reclutando; †: los detalles del manejo convencional no son descritos en los registros; TCZ: tocilizumab; MPD: metilprednisolona; TME: terapia médica estándar; VMI: ventilación mecánica invasiva; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

RESULTADOS

De 2025 documentos identificados por la búsqueda, se incluyeron 54 artículos de texto completo: éstos incluyeron 34 documentos que evaluaron el efecto de la administración de tocilizumab en la mortalidad, 16 evaluaron requerimiento o progresión a la ventilación mecánica invasiva (VMI), 11 evaluaron en conjunto el riesgo de muerte y requerimiento de VMI y un artículo evaluó la relación entre la respuesta terapéutica con tocilizumab y los niveles de microARN; además, se incluyeron 15 registros de ensayos clínicos (**Figura 1**). Las referencias de las publicaciones incluidas en esta revisión se encuentran disponibles en el **Cuadro 1**.

Síntesis de documentos incluidos explorando la eficacia y seguridad del tocilizumab

De los 54 documentos incluidos, se identificaron estudios de cohorte retrospectiva (n = 20), ensayos clínicos con distribución al azar (n = 16), casos y controles (n = 7), ensayos clínicos sin distribución al azar (n = 5) y estudios de cohorte prospectiva (n = 6), con una población total a estudio de 20,007 pacientes. Las características generales de los documentos se encuentran en el **Cuadro 1**.

Estudios de cohorte retrospectiva

Campochiaro y colaboradores¹² analizaron el efecto clínico del manejo médico con tocilizumab de 400 mg en 32 pacientes frente a 33 pacientes sin tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2. Ambos grupos recibieron 400 mg de hidroxiclороquina al día, lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, ceftriaxona 2 g durante 6 días, azitromicina 500 mg y enoxaparina 4000 UI por vía subcutánea una vez al día. Del grupo en manejo con tocilizumab, murió el 16% y fue dado de alta del hospital el 63% en comparación con el 33%

y 49% sin tocilizumab (p = 0.150; p = 0.032), respectivamente. Debido al empeoramiento de parámetros respiratorios, a 9 pacientes se les administró una segunda dosis intravenosa de tocilizumab. El grupo de pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 100$ mostró una incidencia mayor de mejoría clínica al día 28 (HR: 1.01; IC95%: 1.00-1.02; p = 0.006). Los eventos adversos graves se observaron en 8 pacientes del grupo con tocilizumab, de los cuales 4 padecieron bacteriemia (p = 0.099), 2 trombosis pulmonar (p = 0.099) y 5 experimentaron un aumento transitorio de la aspartato-aminotransferasa (AST) y alanino-aminotransferasa (ALT) [p = 0.099]. No se evidenciaron diferencias en la mejoría clínica y mortalidad entre los pacientes con tocilizumab y únicamente terapia médica estándar (TME).

Gupta y colaboradores¹³ analizaron el efecto del tratamiento temprano con tocilizumab en la mortalidad en 433 pacientes frente a 3924 no tratados con tocilizumab con diagnóstico de COVID-19 grave y crítico. En los pacientes del grupo intervención se evidenció un menor riesgo ajustado de muerte en comparación con los pacientes no tratados con tocilizumab (HR: 0.71; IC95%: 0.56-0.92), asimismo, la mortalidad estimada a 30 días fue del 27.5% (IC95%: 21.2-33.8%) en los pacientes tratados con tocilizumab y del 37.1% (IC95%: 35.5-38.7%) en los pacientes del grupo control (HR: 9.6%; IC95%: 3.1-16%). Sin embargo, debe destacarse que los pacientes tratados con tocilizumab tenían menor edad y menos comorbilidades, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardiaca en comparación con los pacientes no tratados con tocilizumab. La elevación de las enzimas hepáticas (16.6 vs 12.9%), infecciones secundarias (32.3 vs 31.1%) y complicaciones trombóticas (10.6 vs 9.8%) ocurrieron en mayor medida en los pacientes en tratamiento con tocilizumab frente al grupo control. Los autores mencionan que el manejo médico temprano con tocilizumab en pacientes

críticamente enfermos con COVID-19 puede reducir la mortalidad.

Estudios de casos y controles

Menzella y colaboradores,¹⁴ por medio de un estudio de casos y controles, analizaron la eficacia y seguridad del manejo médico con tocilizumab en 79 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VMNI). De los 41 pacientes tratados con tocilizumab, 28 recibieron dosis de 8 mg/kg mediante dos infusiones consecutivas con un intervalo de 12 horas y 13 pacientes recibieron de 2 a 4 dosis de 162 mg vía subcutánea, 38 pacientes del grupo control recibieron TME. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 38% (30/79) en la población total del estudio, del 24% (10/41) de los casos y del 53% (20/38) del grupo control. Según la vía de administración, el 18% (5/28) de los pacientes murieron en el subgrupo de tocilizumab vía intravenoso y el 38% (5/13) de la vía subcutánea. La probabilidad de morir o requerir VMI fue menor en el grupo de pacientes tratados con tocilizumab en comparación con los controles ($p = 0.036$), situación que se mantuvo en los análisis multivariados ajustados por sexo y edad (HR: 0.44; IC95%: 0.22-0.89; $p = 0.022$). Entre los casos, dos pacientes manifestaron abscesos pulmonares que se curaron con antibióticos.

Rossotti y colaboradores¹⁵ evaluaron la eficacia del manejo médico con tocilizumab comparando la supervivencia y el alta hospitalaria en 74 pacientes con diagnósticos COVID-19 grave y crítico, emparejados con 148 pacientes bajo TME. La administración de tocilizumab se asoció con mejores resultados en la tasa de supervivencia frente a la TME (HR: 0.499; IC95%: 0.262-0.952; $p = 0.035$); sin embargo, la estancia hospitalaria fue más prolongada frente al grupo control (HR: 1.658; IC95%: 1.088-2.524;

$p = 0.019$). Se notificaron 11 eventos graves: 6 casos de sepsis por bacterias gramnegativas, 2 casos de sepsis por bacterias grampositivas, uno de candidemia, un absceso epidural y un absceso pulmonar; siendo necesaria la exclusión de una infección bacteriana activa en ausencia de síntomas claros.

Estudios de cohorte prospectiva

Roumier y su grupo¹⁶ determinaron la capacidad del tocilizumab de prevenir el empeoramiento respiratorio y la necesidad de soporte ventilatorio en COVID-19 grave, analizando la respuesta terapéutica en 49 pacientes en manejo médico con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg frente a 47 pacientes en TME. Al comienzo del estudio, los pacientes del grupo de tocilizumab requirieron mayor flujo de oxígeno para lograr una $SpO_2 > 94\%$ ($p = 0.011$) y la extensión de la neumonía observada en la tomografía fue similar entre los grupos. El tratamiento con tocilizumab se asoció con menor necesidad de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo (HR: 0.39; IC95%: 0.25-0.56) y reducción de la necesidad de VMI (HR: 0.58; IC95%: 0.36-0.94). Sin embargo, no mejoró la supervivencia global (HR = 0.68; IC95%: 0.31-1.748). El 35% de los pacientes bajo tratamiento con tocilizumab mostraron neutropenia frente al 0% del grupo únicamente con TME ($p < 0.001$). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de embolia pulmonar y elevación de las enzimas hepáticas en ambos grupos.

Ensayos clínicos

Stones y colaboradores¹⁷ evaluaron la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes entre 19 y 85 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada por medio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Un total de 243 pacientes se distribuyeron al azar en una proporción de 2:1, de los cuales

161 recibieron tratamiento médico estándar (TME) más una dosis única de tocilizumab de 8 mg/kg por vía intravenosa frente a 81 pacientes que recibieron placebo. Los resultados primarios del estudio fueron la progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda, tasa de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Previo al inicio del estudio 194 pacientes estaban recibiendo oxígeno suplementario por cánula nasal (≤ 6 L por minuto). Los siguientes 28 días desde el inicio del manejo médico 27 pacientes requirieron VMI o murieron antes de la intubación, de los cuales 17 eran del grupo con tocilizumab (HZ: 0.83; IC95%: 0.38-1.81; $p = 0.064$). El perfil de seguridad en el grupo de intervención se asoció con la aparición de neutropenia en 22 pacientes en comparación con solo un paciente en el grupo placebo ($p = 0.002$) y se produjeron infecciones graves en 13 pacientes del grupo intervención frente a 14 del grupo control ($p = 0.003$). Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa en el riesgo de intubación o muerte.

Salama y colaboradores¹⁸ distribuyeron al azar a 377 pacientes, de los cuales 249 recibieron tocilizumab a dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa y 128 placebo; en ambos grupos se complementó el manejo con tratamiento médico estándar. Se evaluó la eficacia y seguridad durante un periodo de 28 a 60 días intrahospitalariamente y los pacientes dados de alta antes del día 28 fueron seguidos semanalmente hasta el día 60. El resultado primario del estudio era el requerimiento de VMI, el cual fue del 12% (IC95%: 8.5-16.9) en el grupo intervención frente al 19.3% (IC95%: 13.3-27.4) del grupo placebo ($p = 0.004$). El tiempo medio del alta hospitalaria fue de 6 días (IC95%: 6.0-7.0) en el grupo de tocilizumab y de 7.5 días (IC95%: 7.0-9.0) en el grupo control (IC95%: 0.91-1.48). El 15.2% de los pacientes en el grupo de tocilizumab reportaron efectos adversos graves frente al 19.7% del grupo place-

bo. Los autores concluyeron que la probabilidad de requerir VMI o mortalidad para el día 28 fue menor entre el grupo que recibió tocilizumab.

Zhao y colaboradores¹⁹ analizaron la administración de tocilizumab en combinación con favipiravir (FV) en 26 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y su efecto en el seguimiento tomográfico de las lesiones pulmonares. Se dividieron al azar en un grupo de 7 pacientes con monoterapia de FV, 5 en el grupo de monoterapia de tocilizumab y 14 en el grupo de combinación de ambos medicamentos. La administración de FV fue de 1600 mg cada 12 horas el primer día, seguidos de 600 mg cada 12 horas desde el segundo día hasta el séptimo, por vía oral. Al finalizar el séptimo día, el personal médico individualizó a los pacientes de acuerdo con las condiciones clínicas y paraclínicas para continuar o suspender la terapia. Se evidenció mayor alivio tomográfico de las lesiones pulmonares al día 14 en el grupo de combinación frente al grupo de FV (HR: 2.66; IC95%: 1.08-6.53), sin diferencias entre el grupo de combinación y el grupo de tocilizumab (HR: 1.28; IC95%: 0.39-4.23). Se reportaron nueve efectos adversos de alivio espontáneo en el grupo de tratamiento combinado y dos reacciones adversas en el grupo de monoterapia de FV y tocilizumab; no se produjeron efectos adversos graves.

*The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)*²⁰ es el más reciente ensayo clínico controlado con distribución al azar que evaluó los efectos del tocilizumab en la mortalidad y estancia hospitalaria a los 28 días de 2022 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, saturando $< 92\%$ y con concentraciones de proteína C reactiva (PCR) ≥ 75 mg/L frente a 2094 pacientes bajo tratamiento médico estándar. Los pacientes se distribuyeron al azar en un grupo de tratamiento médico estándar o tratamiento médico estándar más tocilizumab en una proporción

1:1. De la población total a estudio el 14% (562/4116) estaba recibiendo VMI y el 45% (1868/4116) recibía asistencia respiratoria con oxígeno con cánula nasal de bajo flujo. En los pacientes bajo tocilizumab, se evidenció una reducción en la mortalidad a los 28 días del 31% frente al 35% en el grupo control (HR: 0.85; IC95%: 0.76-0.94). Además, se reportó mayor probabilidad de alta hospitalaria en 28 días (57 vs 50%; HR: 1.22; IC95%: 1.12-1.33). Se reportaron tres efectos adversos graves posiblemente relacionados con el tocilizumab: otitis externa, bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y absceso pulmonar. Los resultados de este estudio indican que el manejo con tocilizumab mejoró la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria a los 28 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 que tenían hipoxia y estado inflamatorio sistémico.

Rosas y colaboradores²¹ dirigieron *Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial* (REMDACTA), cuyo objetivo principal fue conocer el efecto de la combinación tocilizumab más remdesivir. Para llevar a cabo este ensayo clínico, se distribuyeron al azar, en proporción 2:1, 434 pacientes con tocilizumab más remdesivir frente a 215 pacientes tratados con remdesivir más placebo. Como criterio de inclusión la población debía tener una prueba PCR positiva para SARS-CoV-2, neumonía confirmada por radiografía o tomografía de tórax e hipoxemia con requerimiento de más de 6 L/min de oxígeno suplementario. Los resultados mostraron que el tiempo medio desde la distribución al azar hasta el alta hospitalaria o "listo para dar de alta" fue de 14 (IC95%: 12-15) días en el grupo de tocilizumab más remdesivir y de 14 (IC95%: 11-16) días en el grupo de remdesivir más placebo. La VMI o muerte al día 28 ocurrió en 123 pacientes (28.6%) del grupo de tocilizumab más remdesivir y en 61 pacientes (29%) del grupo de

placebo más remdesivir. Se reportaron eventos adversos graves en 128 pacientes (29.8%) del grupo tocilizumab más remdesivir, y en 72 (33.8%) en el brazo de remdesivir más placebo. El ensayo REMDACTA indicó seguridad de la administración de tocilizumab más remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía severa por COVID-19, la combinación no disminuye el tiempo de hospitalización ni la mortalidad a los 28 días.

Síntesis de los registros de ensayos incluidos que exploran la eficacia y seguridad del tocilizumab

Se encontraron 10 ensayos registrados en *US National Library of Medicine*, 2 en *EU Clinical Trials Register*, 2 en *Chinese Clinical Trial Registry* y uno en *Brazilian Clinical Trials Registry*. Los ensayos incluyen 2661 sujetos en estudio. De los 15 ensayos, 14 están reclutando a su población, 6/15 están en fase 4, 5/15 en fase 2 y uno en fase 1; 13/15 ensayos tenían distribución al azar y únicamente 2/15 no. Las características generales de los registros de ensayos clínicos se encuentran en el **Cuadro 2**.

La dosis de tocilizumab reportada en 7 de 15 ensayos fue de 8 mg/kg; los ensayos evaluaron el tocilizumab en combinación con pembrolizumab (NCT04335305), favipiravir (NCT04310228), remdesivir más lopinavir/ritonavir (NCT04779047), dexametasona (NCT04476979), entre otros fármacos. En el grupo control, los pacientes recibieron tratamiento médico estándar dependiendo del centro de atención médica. Los dos ensayos con el mayor número de población de estudio (NCT04377750 y 2020-001995-13) planean evaluar 500 sujetos cada uno.

Respecto a los resultados primarios, la mortalidad será evaluada en 7 de 15 ensayos, el requerimiento de VMI en 5 de 15 y del oxígeno suplementario en 5 de 15.

DISCUSIÓN

Nuestra revisión exploró la evidencia médica del efecto del tocilizumab en los resultados clínicos y paraclínicos de los pacientes con infección por SARS-Cov-2. Es necesario destacar que en un gran número de ensayos clínicos con distribución al azar no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tocilizumab y el grupo control en términos de mortalidad a los 14 y 28 días de seguimiento de los pacientes hospitalizados con COVID-19.^{17,18,22-26} Otros antagonistas del receptor de la IL-6 como el sarilumab²⁷ o antivirales como el FV,¹⁹ así como revisiones sistemáticas y metanálisis recientes^{28,29} reportan resultados similares. Sin embargo, el ensayo clínico con distribución al azar más reciente que evaluó la administración de tocilizumab (RECOVERY) reportó beneficios en la supervivencia y alta hospitalaria a los 28 días, incluso disminuyendo el riesgo de requerimiento de VMI.²⁰

Los desenlaces de mortalidad, requerimiento de VMI y marcadores inflamatorios como IL-6, PCR o ambas se redujeron en pacientes tratados con tocilizumab y tratamiento médico estándar según múltiples estudios observacionales analíticos.^{13,15,30-33} Datos similares se describen en reportes de casos en población con antecedente de trasplante renal,^{34,35} trasplante hepático,³⁶ mieloma múltiple,³⁷ carcinoma renal de células clara,³⁸ esclerosis múltiple,^{39,40} espondilitis anquilosante,⁴¹ entre otras enfermedades o tratamientos que aumentan el riesgo de padecer COVID-19 grave u otras infecciones virales, bacterianas y fúngicas.⁴²

La gravedad y la mortalidad de la COVID-19 se relaciona con altas concentraciones de citocinas proinflamatorias, fenómeno llamado tormenta de citocinas.⁷ La liberación descontrolada de citocinas induce una respuesta inmunitaria innata y adaptativa mediada por moléculas como

los interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, fundamentales en estos tipos de respuesta inmunogénica.⁴³ Las concentraciones séricas de IL-6 aumentan considerablemente durante una infección o lesión tisular, uniéndose a su receptor ubicado principalmente en las membranas de células endoteliales y a la molécula transductora de señalización conocida como la glicoproteína 130 que transduce a través de la vía JAK-STAT, activando una cascada inflamatoria mediada por células *natural killer*, neutrófilos, macrófagos y linfocitos.⁴⁴ Aunque el mecanismo de acción tocilizumab juega un papel importante en la reducción de la transducción de señales de la IL-6, se ha reportado que más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 al inicio del tratamiento con tocilizumab muestra elevación de la interleucina debido a una leve recuperación en número de linfocitos T circulantes.⁴⁵ Por tanto, las mediciones de las concentraciones de IL-6 pueden ser un biomarcador importante para la respuesta al tocilizumab y evolución clínica en un paciente con infección por SARS-CoV-2.⁴⁶

El tocilizumab disminuye la inhibición de las enzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2, aumentando la interacción farmacológica con medicamentos que son un sustrato para estas enzimas, entre ellos la teofilina, ciclosporina y fenitoína, requiriendo vigilancia estricta al administrar en conjunto.^{47,48} Sin embargo, ante la emergente necesidad de estructurar esquemas terapéuticos efectivos contra la infección por SARS-CoV-2 con requerimiento de soporte ventilatorio y terapia inmunomoduladora, se han administrado en conjunto con el tocilizumab múltiples tratamientos con antivirales y corticosteroides que requieren vigilancia estricta de posibles efectos adversos en estos pacientes tan médicamente complejos.

El manejo médico con tocilizumab en pacientes con COVID-19 severa y grave en conjunto con

corticosteroides,⁴⁹⁻⁵² remdesivir,⁵³ ruxolitinib,^{54,55} favipiravir⁵⁶ y anakinra⁵⁷ puede representar una terapia capaz de regular el estado de hiperinflamación y aportar un beneficio adicional para los resultados clínicos. Si bien los pacientes con VMI en manejo inmunomodulador tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas secundarias en la UCI,⁵⁸ la bibliografía menciona una baja tasa de bacteriemia asociada con el tratamiento con tocilizumab. Sin embargo, algunos estudios sí reportan cuadros de alivio espontáneo de elevación de enzimas hepáticas, como AST y ALT. Varios estudios encontrados en nuestra revisión reportan neutropenia e infecciones bacterianas asociadas con la administración de tocilizumab, fenómeno que debe explorarse en futuras investigaciones.

En la actualidad, los efectos adversos más conocidos asociados con la administración de tocilizumab son molestias gastrointestinales, mayor riesgo de infección, neutropenia transitoria, elevación de las enzimas hepáticas y aumento del colesterol total y LDL.⁵⁹ En 2016, Strangfeld y colaboradores evaluaron el riesgo de perforación intestinal en pacientes con artritis reumatoide con diferentes tratamientos, entre ellos tocilizumab. Se observó que los pacientes que recibían tocilizumab (OR:2.7; IC95%: 1.4-4.8) tenían mayor riesgo en comparación con los que estaban recibiendo inhibidores del TNF (OR:0.5; IC95%: 0.3-0.9).⁶⁰ El riesgo de perforación en pacientes con COVID-19 severo y crítico en tratamiento con tocilizumab puede estar relacionado con un aumento en la expresión de los receptores de la IL-6 en el epitelio intestinal y alteración hemodinámica que pueden llevar a hipoperfusión.⁶¹ Sin embargo, son escasos los datos reportados en la bibliografía sobre esta complicación.⁶² Por último, a pesar de que algunos estudios relacionan la administración de tocilizumab con aumento del riesgo de infecciones, especialmente a dosis

mayor de 8 mg/kg, no se ha observado relación con infecciones fúngicas.⁶³

Estudios en animales asocian dosis altas de tocilizumab con el riesgo de aborto. Sin embargo, estudios en humanos durante el primer trimestre de gestación no asocian su administración con riesgo de aborto o malformaciones congénitas.⁴⁸ Los informes sobre el manejo médico en conjunto con tocilizumab y antivirales como el remdesivir demuestran efectividad y seguridad en el contexto de una mujer con 22 semanas de gestación e infección por SARS-CoV-2.⁵³ Pese a lo previamente descrito, se necesitan datos adicionales para orientar las consideraciones de riesgo-beneficio en diferentes grupos etarios o en población especial, en este caso mujeres gestantes.

Fortalezas y limitaciones

Nuestra revisión incluyó solo dos bases de datos con publicaciones en inglés y español. Sin embargo, también incluimos 17 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La estrategia de búsqueda se diseñó con la ayuda de un bibliotecólogo de la Universidad de La Sabana. No se evaluó la calidad de los estudios incluidos en esta revisión debido a que no es un objetivo descrito en la guía PRISMA-ScR.⁸

CONCLUSIONES

El tocilizumab podría ser un tratamiento complementario eficaz y seguro en el contexto de pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico, en conjunto con otros inmunomoduladores y antivirales. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos con distribución al azar y evaluación estricta de efectos adversos, especialmente los asociados con el

bloqueo del receptor de IL-6 y en conjunto con otros fármacos.

REFERENCIAS

1. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; 395: 689-697. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
2. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 [Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19]. *Internist (Berl)* 2020; 61 (8): 782-788. doi: 10.1007/s00108-020-00834-9.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323 (13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Tuta-Quintero E, Vega-Corredor MC, Perdomo-Rodríguez LS, Pimentel J. Colchicina, perspectivas de un viejo amigo para la reumatología en la COVID-19: una revisión exploratoria. *Rev Colomb Reumatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rcrue.2021.02.002>.
5. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
6. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol* 2020; 127: 104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380.
7. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020; 11: 1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169: 467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
9. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005; 8: 19-32. doi:10.1080/1364557032000119616.
10. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010; 5: 69. doi:10.1186/1748-5908-5-69.
11. World Health Organization (WHO). WHO registry network [Internet]. 2020 [consultado: 7 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>.
12. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 43-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
13. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181 (1): 41-51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
14. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care* 2020; 24 (1): 589. doi: 10.1186/s13054-020-03306-6.
15. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect* 2020; 81 (4): e11-e17. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.008.
16. Roumier M, Paule R, Vallée A, Rohmer J, Ballester M, Brun AL, et al. Tocilizumab for severe worsening COVID-19 pneumonia: A propensity score analysis. *J Clin Immunol* 2021; 41 (2): 303-314. doi: 10.1007/s10875-020-00911-6.
17. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
18. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
19. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Bio-med Pharmacother.* 2021; 133: 110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
20. Horby P, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling C, Sarkar R, Thomas K, et al. tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
21. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021; 47 (11): 1258-1270. doi: 10.1007/s00134-021-06507-x.
22. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181 (1): 32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
23. Rosas I, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter B, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028700.
24. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneu-

- monia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181 (1): 24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
25. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
 26. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372: n84. doi: 10.1136/bmj.n84.
 27. Gordon A, Mouncey P, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.
 28. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021; 96: 107602. doi:10.1016/j.intimp.2021.107602.
 29. Kow CS, Hasan SS. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021: 1-6. doi: 10.1007/s00228-021-03087-z.
 30. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, Kaur A, Gupta A, Abdallah M, et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Int J Infect Dis* 2020; 101: 59-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1447.
 31. Van den Eynde E, Gasch O, Oliva JC, Prieto E, Calzado S, Gomila A, et al. Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53 (4): 291-302. doi: 10.1080/23744235.2021.1884286.
 32. Tian J, Zhang M, Jin M, Zhang F, Chu Q, Wang X, et al. Repurposed tocilizumab in patients with severe COVID-19. *J Immunol* 2021; 206 (3): 599-606. doi: 10.4049/jimmunol.2000981.
 33. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (2): 238-243. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021.
 34. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, Ventura-Aguiar P, Bada-Bosch T, Pérez-Flores I, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020; 20 (11): 3182-3190. doi: 10.1111/ajt.16192.
 35. Maritati F, Cerutti E, Zuccatosta L, Fiorentini A, Finale C, Ficosecco M, et al; SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: Experience of the Italian marche region. *Transpl Infect Dis* 2020; 22 (5): e13377. doi: 10.1111/tid.13377.
 36. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen PH, et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant* 2020; 20 (8): 2254-2259. doi: 10.1111/ajt.15985.
 37. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020; 4 (7): 1307-1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
 38. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 961-964. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
 39. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, Maurer B, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSC-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (5): 668-669. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217442.
 40. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102182. doi: 10.1016/j.msard.2020.102182.
 41. Coskun Benlidayi I, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int* 2020; 40 (10): 1707-1716. doi: 10.1007/s00296-020-04635-z.
 42. Swiss Federal Office of Public Health. New coronavirus: documents for health professionals. [Accedido el 30 de abril de 2021] Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
 43. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020; 51 (6): 595-597. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009.
 44. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 2019; 50 (4): 1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
 45. Patel K, Gooley TA, Bailey N, Bailey M, Hegerova L, Batchelder A, et al. Use of the IL-6R antagonist tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients. *J Intern Med* 2021; 289 (3): 430-433. doi: 10.1111/joim.13163.
 46. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020; 92 (7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801.
 47. Rezaee H, Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Entezari-Maleki T, Asvadi-Kermani T, Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9 (1): e00705. doi: 10.1002/prp.2.705.
 48. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from

- clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46 (2): 238-245. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004.
49. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, R-del Amo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. *Med Clin (Barc)* 2020; 155 (9): 375-381. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.025.
 50. Sanz-Herrero F, Puchades-Gimeno F, Ortega-García P, Ferrer-Gómez C, Ocete-Mochón MD, García-Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study. *J Intern Med* 2021; 289 (2): 259-263. doi: 10.1111/joim.13145.
 51. Callejas-Rubio JL, Luna-Del Castillo JD, De la Hera-Fernández J, Guirao-Arrabal E, Colmenero-Ruiz M, Ortega-Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2020; 155 (4): 159-161. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.018.
 52. Emmi G, Bettoli A, Mattioli I, Silvestri E, Scala G Di, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102575. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102575>.
 53. Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, Smithson S, Burwick RM. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020; 136 (5): 1025-1029. doi: 10.1097/AOG.0000000000004050.
 54. Innes AJ, Cook LB, Marks S, Bataillard E, Crossette-Thambiah C, Sivasubramaniam G, et al. Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020; 190 (4): e198-200. <https://doi.org/10.1111/bjh.16979>.
 55. Portsmouth S, Tran Nguyen TN, Beacham E, Neelakantan P. Combined IL-6 and JAK/STAT inhibition therapy in COVID-19-related sHLH, potential game changer. *Br J Haematol* 2020; 190 (4): 525-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16966>.
 56. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
 57. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 291-297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081.
 58. Pettit NN, Nguyen CT, Mutlu GM, Wu D, Kimmig L, Pitrak D, et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93 (3): 1459-1464. doi: 10.1002/jmv.26429.
 59. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13 (9): 1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
 60. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 504-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209773.
 61. Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56 (1): 106009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106009.
 62. Montorfano L, Miret R, Rahman AU, Alonso M, Maron DJ, Roy M, et al. Colorectal surgery obesity-related morbidity during COVID-19. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16 (9): 1372-5. doi: 10.1016/j.soard.2020.06.011.
 63. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V, Rimoldi S, Galimberti L, Sarzi-Puttini P, Ridolfo AL. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102564. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.5214>

Hipertensión arterial sistémica en el paciente geriátrico

Systemic high blood pressure in the geriatric patient.

Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Carla Cristina Pérez-García, Lorenza Martínez-Gallardo, Karen Griselda León del Ángel, Juan Pablo Arriaga-García Rendón

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en todo el mundo. La hipertensión arterial sistémica se relaciona directamente con la mitad de las muertes por complicaciones cardiovasculares. La fisiopatología de la hipertensión arterial es particular en el adulto mayor, lo que, sumado a las múltiples comorbilidades y síndromes geriátricos de cada individuo, convierten el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en algo complejo y difícil de generalizar. Esto se refleja en la controversia que existe en la bibliografía en cuanto a los niveles de presión arterial que son adecuados para un adulto mayor. El propósito de esta revisión es facilitar al médico la toma de decisiones en cuanto al diagnóstico, las metas de control arterial óptimas para el paciente robusto y para el frágil, y la selección del tratamiento farmacológico y no farmacológico, a través de un análisis crítico que conjunta la evidencia disponible en la bibliografía que incluye a población geriátrica, como el estudio Sprint senior, el estudio Hyvet, la Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial y la Guía para prevención, detección, evaluación y manejo de la hipertensión arterial del Colegio Americano de Cardiología. El control estricto de la presión arterial reduce algunas complicaciones cardiovasculares en estos pacientes; sin embargo, puede asociarse con deterioro cognitivo y daño renal, lo que trae consigo una disminución en la funcionalidad y en la calidad de vida. Por tanto, nuestro primer objetivo dentro del tratamiento deberá ser evitar efectos adversos: *primum non nocere*.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades cardiovasculares; adulto mayor; hipertensión; tratamiento; presión sanguínea; metas; geriátrico.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Systemic arterial hypertension is directly related to half of deaths from cardiovascular complications. The pathophysiology of hypertension is special in the elderly, which added to the multiple comorbidities and geriatric syndromes of each individual, makes the diagnosis and treatment of this disease complex and difficult to generalize. This complexity is reflected in the controversy in the literature regarding blood pressure levels that are adequate for an older adult. The purpose of this review is to facilitate the physician decision-making process in the diagnosis, the optimal goals of control for the robust and frail patient, and the selection of pharmacological and non-pharmacological treatment, through a critical analysis that comprises available evidence in the literature that includes geriatric population, such as the Sprint senior study, the Hyvet study, the ESC/ESH 2018 Guide on the diagnosis and treatment of arterial hypertension and the Guide for prevention, detection, evaluation and management of arterial hypertension of the American College of Cardiology. Strict blood pressure control reduces some cardiovascular complications in geriatric patients; however, it can be associated with cognitive impairment and kidney injury, which results in a decline in patient's functionality and quality of life. Therefore, it is important that our first goal in treatment is to avoid adverse effects: first do no harm.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases; Elderly; Hypertension; Therapeutics; Blood pressure; Goals; Geriatric.

Departamento de Geriatria, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 22 de enero de 2021

Aceptado: 3 de agosto 2021

Correspondencia

Consuelo Estephani Arellano Navarro
fannimed_unam@rocketmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arellano-Navarro CE, Pérez-García CC, Martínez-Gallardo L, León del Ángel KG, Arriaga-García Rendón JP. Hipertensión arterial sistémica en el paciente geriátrico. Med Int Méx 2023; 39 (1): 91-98.

ANTECEDENTES

De acuerdo con cifras publicadas por la Organización Mundial de la Salud,¹ existen actualmente 1113 millones de hipertensos en el mundo. Dos terceras partes de esta población habita en países de bajos y medianos ingresos. Uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres son hipertensos y solamente uno de cada cinco pacientes con el diagnóstico se encuentra en control de su enfermedad.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en todo el mundo, representando 17.9 millones de muertes anuales; 9.4 millones de estas muertes están directamente relacionadas con complicaciones de la hipertensión arterial sistémica.²

De acuerdo con las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el Instituto Nacional de Geriátrica (INGER), en 2010 la población de México rondaba los 112 millones de habitantes, de los cuales 10 millones correspondían a personas adultas mayores (8.9% de la población). Para 2050 se calcula que la población del país incrementará a 130 millones en total, de los cuales 32 millones corresponderán a personas adultas mayores, por lo que aproximadamente una de cada 4 personas será adulto mayor.³

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) es un proyecto del Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud Federal que permite conocer cuál es el estado de salud y las condiciones nutricionales de los diversos grupos que forman la población mexicana y fue inicialmente proyectada para realizarse cada 6 años (2000, 2006, 2012 y 2018). No obstante, ante el acelerado incremento en el número de niños, adolescentes y adultos, tanto mujeres como hombres con sobrepeso y obesidad, y de la aparición de enfermedades relacionadas con la

nutrición, como diabetes, anemia e hipertensión, se decidió realizar la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT-MC) en 2016, con el objetivo de dar seguimiento e identificar oportunamente el estado de salud y nutrición de la población y reforzar o ajustar las acciones necesarias para frenarlos.⁴

Como hallazgo de la encuesta, se encontró que la prevalencia de hipertensión arterial fue del 25.5%, de los cuales el 40% desconocía que padecía esta enfermedad y solo el 58.7% de los adultos con diagnóstico previo se encontraron en control adecuado (< 140/90 mmHg).

Por grupo de edad, la población con mayor prevalencia y en la que en mayor proporción se desconocían hipertensos fue la mayor de 60 años. El 94% de la población mexicana hipertensa con más de 70 años de edad recibe tratamiento farmacológico contra este padecimiento; sin embargo, a pesar de ser el grupo poblacional con mayor medicación, éste también representa el que menor control de cifras de presión arterial logra. Todo esto sin tomar en cuenta el amplio espectro de efectos adversos que pueden llegar a provocar los medicamentos antihipertensivos en la población geriátrica, y de los cuales no se tiene una estadística hasta el día de hoy en la población de nuestro país.

FACTORES DE RIESGO

En la población geriátrica algunos factores de riesgo modificables de padecer hipertensión arterial tienden a hacerse más prevalentes en comparación con otros grupos de edad, por ejemplo, el sedentarismo asociado con inmovilidad,⁵ el cambio de dieta a una con mayor contenido de sodio,⁶ habitualmente por su facilidad de preparación y su consistencia más blanda, como es el caso de los embutidos, los cuales frecuentemente desembocan en sobrepeso y obesidad. Otros componentes del síndrome

metabólico, como la diabetes y dislipidemias, son comorbilidades que han demostrado su fuerte vínculo con el alza de las cifras tensionales.⁷ Además, algunos factores ambientales, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, a menudo causan la coexistencia de comorbilidades, como cáncer o EPOC, las cuales dificultan el manejo de la hipertensión arterial.⁸

Por otra parte, la edad, al ser un factor de riesgo no modificable, determina el envejecimiento en el sistema cardiovascular,⁹ el cual juega un papel muy importante en la incidencia de las enfermedades crónico-degenerativas, así como el antecedente familiar, sexo, estrés psicosocial, el bajo estatus socioeconómico y el bajo nivel académico.¹⁰

CAMBIOS CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Los cambios asociados con el envejecimiento que ocurren en diversos aparatos y sistemas han dado lugar a algunas peculiaridades de manifestación de la hipertensión arterial en la población geriátrica, por ejemplo, haciendo que la hipertensión sistólica aislada sea más frecuente en comparación con otros grupos de edad.

Los cambios que sobrevienen en el sistema nervioso autónomo afectan directamente a las resistencias vasculares periféricas; con el aumento de la edad existe menor sensibilidad de los barorreceptores, por lo que los adultos mayores tienen menor capacidad de regular la cifras de presión arterial con los cambios posturales, por lo que son más propensos a sufrir ortostatismo. Además, la actividad del sistema simpático se encuentra aumentada, ya que existe mayor número de receptores alfa-adrenérgicos, lo que resulta en mayor sensibilidad a la norepinefrina endógena.¹¹

Otro aspecto en la regulación de la presión arterial que se ve alterado con la edad es el

relacionado con la función renal, ya que con la disminución del filtrado glomerular existe menos excreción renal de sodio y, en consecuencia, aumento en la volemia. También las bombas Na⁺K⁺ATPasa y Ca²⁺ATPasa se ven afectadas, lo que resulta en aumento en el sodio y calcio intracelular.

En términos vasculares, como consecuencia de los efectos crónicos de la exposición a angiotensina II, se produce remodelado arterial, aumentando el grosor de la íntima media, también se suma el efecto de la mayor producción y respuesta al factor de crecimiento transformante beta y las especies reactivas de oxígeno características de un estado proinflamatorio.

Se observa también engrosamiento de la capa íntima y un cambio en su composición con menor cantidad de elastina y mayor de colágeno, lo que da como resultado mayor rigidez de las arterias; esto, a su vez, aumenta la velocidad de propagación de onda en el pulso de salida y aumento del diferencial de presión de pulso, lo que se manifiesta clínicamente como hipertensión sistólica aislada.¹²

ESTUDIOS CLÍNICOS QUE INCLUYEN POBLACIÓN GERIÁTRICA

Un estudio que representó un parteaguas en el manejo de la hipertensión arterial en la población general fue el estudio SPRINT, en el que dividieron a la población en dos grupos: uno de control estándar (140/90 mmHg) y uno de control intensivo (presión arterial: < 120/80 mmHg). Entre las características demográficas se observó que el promedio de edad fue de 68 años, por lo que no fue un estudio particularmente de pacientes jóvenes.¹³

En el desenlace primario se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo cardiovascular [HR = IC95%, 0.75(0.64-0.89),

$p < 0.001$] a expensas de insuficiencia cardiaca [HR = IC95%, 0.62 (0.45-0.84), $p = 0.005$], así como de la mortalidad secundaria a causas cardiovasculares [HR = IC95%, 0.57 (0.38-0.85), $p = 0.005$]. No se observaron cambios con respecto a IAM o EVC.¹³

Los eventos adversos encontrados durante el estudio, que fueron más prevalentes en el grupo de control intensivo fueron: hipotensión (HR = 1.67, IC95%, $p < 0.001$), síncope (HR = 1.33, IC95%, $p < 0.05$), anormalidades electrolíticas (HR = 1.35, IC95%, $p < 0.020$) y lesión renal aguda (HR = 1.66, IC95%, $p < 0.001$).¹³

El promedio de presión arterial sistólica alcanzado por el grupo estándar fue de 134.6 mmHg y por el grupo intensivo de 121.5 mmHg. En el grupo de control intensivo se prescribieron un promedio de 3 fármacos para control de la presión; sin embargo, hubo pacientes que tomaron hasta 5 fármacos solo con ese objetivo.¹³

De aquí nació el estudio SPRINT SENIOR, en el que se realizó un subanálisis de los pacientes mayores de 75 años presentes en ambos grupos, con un total de 2636 pacientes, de los cuales 1319 recibieron tratamiento intensivo y 1317 tratamiento estándar.¹⁴

El objetivo primario del estudio fue analizar la incidencia de eventos cardiovasculares, que en el grupo de control intensivo fue menor, con razón de riesgo de 0.66, que lo coloca como factor protector, con reducción del riesgo del 34%.¹⁴

Si analizamos cada uno de los desenlaces de manera individual, podemos observar que el que tuvo una disminución estadísticamente significativa fue la insuficiencia cardiaca y la mortalidad por cualquier causa en el grupo intensivo.¹⁴

Ahora bien, el estudio también estaba diseñado para evaluar la seguridad de esta intervención

y uno de los desenlaces secundarios a evaluar fue la progresión o la incidencia de enfermedad renal crónica.¹⁴

En el subgrupo de pacientes sin enfermedad renal crónica previa, el tratamiento intensivo se asoció con incremento de tres veces más riesgo de deterioro significativo de la función renal, definido por el estudio como disminución de la TFG de más del 30%, necesidad de terapia de sustitución renal o trasplante renal.¹⁴

Si quisiéramos expresar este “tres veces más riesgo” en términos de porcentaje (para homologarlo con el 34% de reducción de riesgo cardiovascular) sería algo así como un incremento del 300% en el riesgo, aunque sabemos que esta expresión no es matemáticamente correcta.

Pocos estudios incluyen a pacientes mayores de 75 años, lo que lo convierte en un estudio muy valioso para la geriatría. Además, evaluaron el estado funcional de los pacientes y los clasificaron en robusto o *fit*, prefrágil y frágil y midieron el desenlace primario en cada uno de estos subgrupos; tomaron también en cuenta la velocidad de la marcha; sin embargo, la escala utilizada para evaluar fragilidad se diseñó y validó únicamente para ser utilizada por la población del estudio SPRINT, por lo que no puede traspolarse a otras poblaciones.¹⁴

Durante el ensamble de la población, incluyeron pacientes con riesgo cardiovascular, pero excluyeron comorbilidades como diabetes, insuficiencia cardiaca, antecedente de EVC, demencia, esperanza de vida menor a 3 años, pérdida de peso de más del 10% en los 6 meses previos, presión arterial sistólica menor de 110 mmHg posterior a un minuto de bipedestación, es decir, excluyeron a los pacientes con hipotensión ortostática y pacientes que tuvieran su residencia en un asilo, así como comorbilidades con alta prevalencia en la mayoría de los pacientes geriátricos.¹⁴ Por ello, es

importante conocer claramente las características de la población que está incluida en cualquier estudio, que nos guíe a la toma de decisiones. Otros investigadores externan su preocupación ante la generalización de los presentes resultados que ni en esta población tan “selecta” han sido contundentes.

Sumado a esto, la polifarmacia no se consideró un criterio de exclusión de manera oficial; sin embargo, relatan que algunos pacientes no se incluyeron por tomar muchos medicamentos.¹⁴ Esto es importante ya que la polifarmacia está estrechamente relacionada con fragilidad y mortalidad en el adulto mayor.

En un estudio publicado en JAMA en 2019 en el que compararon los efectos del control intensivo *versus* el control estándar de la presión arterial y su probable asociación con la aparición de demencia, la media de edad fue de 68 años, un tercio de los pacientes fueron mayores de 75 años y no tenían comorbilidades. Los resultados arrojaron que los controles intensivos de presión arterial reducen significativamente el riesgo de deterioro cognitivo leve con un HR de 0.81, IC95% de 0.69-0.95; sin embargo, no se observó un cambio estadísticamente significativo para la aparición de demencia.¹⁵

Una limitante del estudio fue que no se tomó en cuenta el estado cognitivo basal, solo refiere que excluyeron a los pacientes con diagnóstico previo de demencia.¹⁵

En otro estudio también publicado en JAMA en este año siguieron a 15,792 pacientes durante 15 años, recibieron al menos 5 visitas médicas a lo largo de este tiempo y en cada una de ellas se les clasificó en normotenso, hipertenso o hipotenso.¹⁶

Los pacientes que desde las primeras visitas eran hipertensos y en la visita final se encontraban hipotensos tenían el riesgo más elevado

de demencia, un riesgo incluso mayor al de los pacientes persistentemente hipertensos. El riesgo más bajo fue para los pacientes que siempre se mantuvieron normotensos.¹⁶

El estudio HYVET, aunque menos reciente, es igual de importante que los previos; su objetivo fue evaluar los beneficios y los riesgos de dar tratamiento farmacológico a personas muy ancianas con hipertensión. Dividieron a 3845 pacientes mayores de 80 años en dos grupos, al primero le administraron indapamida (diurético tiazídico) y al segundo grupo placebo con seguimiento a 2 años.¹⁷

Como resultados observamos disminución en la insuficiencia cardiaca [HR = 0.36, IC95%, (0.22-0.58) $p \leq 0.001$] y en la incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento farmacológico [HR = 0.66, IC95% (0.53-0.82) $p \leq 0.001$]. No se observó diferencia estadísticamente significativa con respecto a infarto, mortalidad por insuficiencia cardiaca o mortalidad asociada con causas cardiovasculares.¹⁷

Se ha demostrado que la reducción de la presión arterial puede prevenir eventos cardiovasculares, pero hasta ahora no hay resultados concluyentes del beneficio en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial mayores de 75 años o en pacientes frágiles.

RECOMENDACIONES ACTUALES PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los criterios diagnósticos y recomendaciones terapéuticas con las que contamos actualmente para el manejo de la hipertensión en el adulto mayor provienen de 2 fuentes principales: la Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial¹⁸ y la Guía para Prevención, Detección, Evaluación y Manejo de la Hipertensión arterial del Colegio Americano de Cardiología.¹⁹

La primera limitante que encontramos al tomar como base estas guías surge en el momento del diagnóstico, ya que para la guía española una presión arterial sistólica de 130 a 139 mmHg y una presión arterial diastólica de 85 a 89 mmHg es normal alta, mientras que estas mismas cifras ubican al paciente en el rango de hipertensión grado I en la guía americana. Sin embargo, esto no modifica nuestra conducta terapéutica, ya que ambas guías coinciden en que el tratamiento no farmacológico es el indicado para los pacientes con grados leves de hipertensión.

También ambas guías coinciden en que el objetivo terapéutico, más allá de encasillarse en una cifra tensional, dependerá del estado funcional, esperanza de vida, comorbilidades, deseo del paciente y, sobre todo, de la tolerancia del paciente al tratamiento.

La guía española¹⁸ contempla un apartado de las condiciones necesarias para establecer el diagnóstico de hipertensión en el adulto mayor, que incluyen la realización de mediciones repetidas y, en caso de duda diagnóstica, un monitoreo continuo. También recomiendan en el caso de los pacientes mayores de 65 años, iniciar tratamiento cuando la presión arterial sistólica sea de 130 a 139 mmHg y la presión arterial diastólica mayor a 80 mmHg, siempre y cuando se tolere y el riesgo de efectos adversos sea mínimo.

Tratamiento no farmacológico

De acuerdo con Gil y su grupo,²⁰ el tratamiento no farmacológico puede constituir la única medida necesaria para pacientes con hipertensión grado I. Entre las medidas que han demostrado una reducción significativa de las cifras tensionales encontramos: 1) ingesta de sodio menor a 2 g al día que reduce la presión arterial sistólica (TAS) 0.9-3.7 mmHg, 2) la disminución ponderal de 10 kg disminuye la TAS 5-20 mmHg, 3) 150 minutos de actividad física aeróbica a la semana

pueden disminuir la TA 4-9 mmHg, 4) la dieta DASH, por sus múltiples componentes, también se ha asociado con disminución de la presión arterial, 5) mantener el potasio sérico dentro de concentraciones normales se relaciona con reducción aproximada de la TAS de 3.11 y de la TAD de 1.97 mmHg, 6) limitar el consumo de alcohol a 2 unidades al día en los hombres y una unidad en mujeres reduce la TA de 2-4 mmHg; la suspensión del hábito tabáquico y de la ingesta de cafeína son otras medidas efectivas.

Tratamiento farmacológico

En cuanto a las medidas farmacológicas, la primera estrategia terapéutica consiste en evitar la administración de medicamentos que producen como efecto secundario aumento de la presión arterial, entre éstos, los principales grupos farmacológicos de administración habitual en pacientes geriátricos son los derivados de anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos, antiinflamatorios no esteroides y los esteroides sistémicos, por lo que, si por la existencia de comorbilidades no es posible su suspensión, debe procurarse prescribir la dosis mínima efectiva.^{21,22}

Por lo que se ha revisado previamente, a diferencia de las recomendaciones para otros grupos etarios, en el caso de los adultos mayores la meta terapéutica debe individualizarse de acuerdo con múltiples factores; antes de prescribir un fármaco antihipertensivo deben considerarse los daños a órgano blanco y probables efectos adversos, sobre todo en el caso de la disminución de la función renal.

De manera general, para los pacientes con presión arterial sistólica menor a 150 mmHg, frágiles o mayores de 80 años, que no hayan respondido al manejo no farmacológico se recomienda iniciar con un solo fármaco a dosis mínimas y ajustarlo de acuerdo con la respuesta

y tolerancia;¹⁸ es importante preguntar por la administración de fármacos antihipertensivos y efectos adversos manifestados previamente (síncope, caída, mareo, edema) para favorecer el apego al tratamiento y evitar desenlaces adversos.²²

Si no existe daño en la función renal o alguna otra indicación de administración de estos fármacos, se prefiere evitar diuréticos de ASA y bloqueadores alfa, ya que la administración de estos grupos farmacológicos se ha asociado con aumento significativo de efectos adversos.²³ Es importante vigilar con frecuencia la función renal, ya que el aumento de la creatinina sérica mayor al 30% requiere un cambio de estrategia terapéutica y revisión por un nefrólogo.¹⁸

El objetivo terapéutico inicial recomendado para la mayoría de los adultos mayores son cifras de presión arterial menores a 140/90 mmHg, que se ajustará de acuerdo con la respuesta terapéutica y tolerancia. En el caso de los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, el objetivo terapéutico de presión arterial sistólica suele ser más estricto, es decir, se deberá procurar tener cifras menores de 130 mmHg.¹⁹

En caso de falta de respuesta terapéutica, es importante verificar la falta de apego al tratamiento que usualmente se debe a errores en la comunicación médico-paciente y la existencia de efectos adversos.

Debido a las múltiples comorbilidades comunes en este grupo etario, las situaciones de hipervolemia, como en el caso de la insuficiencia cardíaca y renal, limitan la respuesta a los fármacos.²⁴

Entre los fármacos recomendados de primera línea están los IECA, ARA II, con menor frecuencia los bloqueadores de canales de calcio y diuréticos tiazídicos. La enfermedad renal crónica es la

única situación patológica en la que la administración de diurético de ASA puede considerarse parte de la primera línea de tratamiento.²⁵

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial sistémica es una condición patológica altamente prevalente en la población geriátrica, por lo que para su diagnóstico y tratamiento en este grupo etario es importante conocer los cambios fisiológicos que regularán la respuesta terapéutica y que pueden predisponer a la existencia de efectos adversos.

Se ha visto que tener un control estricto de la presión arterial reduce las complicaciones cardiovasculares en nuestros pacientes; sin embargo, puede asociarse con deterioro cognitivo y daño renal, lo que puede traer como resultado disminución en la funcionalidad y en la calidad de vida, por tanto, es importante que nuestro primer objetivo del tratamiento sea evitar efectos adversos.

El tratamiento no farmacológico debe ser la piedra angular de la primera línea terapéutica en todos nuestros pacientes, ya que las modificaciones en los hábitos han demostrado disminuir de manera significativa las cifras de presión arterial.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2019, 13 septiembre). Hipertensión. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. World Health Organization. (2013). A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. WHO, I(IV). Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf;jsessionid=4BF33153B42C8EA34C43182775DD30A5?ssequence=1
3. Mendoza-Núñez, Víctor M. (2018). Envejecimiento y vejez. Recuperado de http://inger.gob.mx/pluginfile.php/mod_resource/content/5/Repositorio_Cursos/Archivos/Promocion/Unidad_I/PSM_Lectura_Envejecimiento_y_vejez.pdf
4. Instituto Nacional de Salud Pública. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016

- (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Recuperado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
5. Machado L, Rey-Lopez JP, Rodrigues-Matsudo VK, Do Carmo O. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 333. doi: 10.1186/1471-2458-14-333.
 6. Appel L, Espeland M, Easter L, Wilson AC, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals. results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161 (5): 685-693. doi: 10.1001/archinte.161.5.685.
 7. Osher E, Stern N. Obesity in elderly subjects. *Am Diabetes Assoc Diab Care* 2009; 32(2): 398-402. doi: 10.2337/dc09-S347.
 8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertension* 2020; 38 (6): 982-1004. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
 9. Mikael LR, Machado A, Mota M, Lima A, et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109: 253-258. doi: 10.5935/abc.20170091.
 10. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz D, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4: 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
 11. Sander GE. Hypertension in the elderly. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 469-476.
 12. Sulakova T, Feber J, Strnad J, Pavlicek J, et al. The importance of pulse wave velocity measurement in geriatric population with an increased risk of cardiovascular diseases – Type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Cor et Vasa* 2016; 58 (6): e623-e630. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.03.007>.
 13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
 14. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315 (24): 2673-2682. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>.
 15. Williamson J. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321 (6): 553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442.
 16. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019; 322 (6): 535-545. doi: [10.1001/jama.2019.10575](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10575).
 17. The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
 18. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72 (2): 160.e1-e78. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.022>.
 19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey D, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): 1269-1324. doi: 10.1161/HYP.000000000000066.
 20. Gil G, et al. Guía de buena práctica clínica en geriatría: Hipertensión en el anciano. IMC 2012. Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. American College of Cardiology Foundation.
 21. López MR, López TJ. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial en el anciano. En: Gil GP. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Hipertensión en el Anciano. Madrid: IMC; 2012: 29-42.
 22. Sander GE. Drugs that increase blood pressure. *Therapy* 2011.
 23. Corrao G, Mazzola P, Monzio CM, Rea F, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32: 927-936. doi: 10.1007/s40266-015-0306-5.
 24. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press* 2016; 25: 333-336. doi: 10.1080/08037051.2016.1236329.
 25. Filella AD. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en el anciano. En: Gil GP. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Hipertensión en el Anciano. Madrid: IMC; 2012: 43-54.

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.5376>

Peritonitis asociada con diálisis peritoneal: una complicación prevenible

Peritoneal dialysis associated-peritonitis: a preventable complication.

Regina De Miguel-Ibáñez,¹ Carlos Alberto Ramírez-Ramírez,¹ Marcos Daniel Sánchez-González,¹ Omar López-Arce,² Andrea Godínez-Medina,² Ángel Cesar Ortiz-Bello³

Resumen

La diálisis peritoneal como terapia de reemplazo renal es una modalidad eficaz para pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal. Latinoamérica cuenta con el 30% de la población mundial en diálisis peritoneal y entre estos países México abarca el 73% de la población en esta modalidad de sustitución renal. En nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atiende más de la mitad de la población mexicana que requiere terapia de sustitución renal. En 2014 representó el 15% del gasto total anual a nivel institucional. La peritonitis asociada con diálisis peritoneal es la principal complicación vinculada con diálisis peritoneal con alta morbilidad y mortalidad reportada del 2 al 6%. La epidemiología de peritonitis asociada con diálisis peritoneal varía según el continente, país y centro de diálisis. Las distintas tasas de peritonitis al año reportadas en cada centro reflejan la calidad de la atención, aun cuando se han establecido recomendaciones internacionales para unificar criterios por la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal. La prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la peritonitis repercute en la calidad de vida del paciente, en el éxito de la terapia de sustitución renal, en los costos en salud pública y en la mortalidad asociada. En esta revisión se abordan la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y medidas preventivas de peritonitis asociada con diálisis peritoneal con insistencia en las medidas para la mejoría en la calidad en la atención.

PALABRAS CLAVE: Diálisis peritoneal; peritonitis; factores de riesgo; calidad de la atención.

Abstract

Peritoneal dialysis as renal replacement therapy is an effective modality for patients with end-stage chronic kidney disease. Latin America has 30% of the world population in peritoneal dialysis and within these countries Mexico covers 73% of the population in this modality of renal replacement therapy. In our country, the Mexican Institute of Social Security (IMSS) serves more than half of the Mexican population that requires renal replacement therapy. In 2014 it represented 15% of total annual cost of the institution. Peritonitis in peritoneal dialysis is the main complication in this renal replacement modality with high morbidity and a mortality reported from 2 to 6%. The epidemiology of peritonitis associated with peritoneal dialysis varies according to the continent, country and dialysis center. The different rates of peritonitis per year reported in each center demonstrate the quality of care, despite of the international recommendations made by the International Society for Peritoneal Dialysis to unify criteria. The prevention, diagnosis and treatment of peritonitis represents an impact on the quality of life of the patient, the success of renal replacement therapy, public health costs and associated mortality. This review addresses the epidemiology, diagnosis, treatment, and preventive measures of peritonitis associated with peritoneal dialysis, focusing on measures for improving the quality of care.

KEYWORDS: Peritoneal dialysis; Peritonitis; Risk factors; Quality improvement.

¹ Residente de primer año de Medicina Interna.

² Médico pasante de servicio social.

³ Jefe del servicio de Nefrología.

Servicio del Nefrología, División de Medicina Interna, Hospital General Regional 1, Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: 20 de febrero 2021

Aceptado: 12 de octubre 2021

Correspondencia

Ángel Cesar Ortiz Bello
angel.ortiz@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como: De Miguel-Ibáñez R, Ramírez-Ramírez CA, Sánchez-González MD, López-Arce O, Godínez-Medina A, Ortiz-Bello AC. Peritonitis asociada con diálisis peritoneal: una complicación prevenible. Med Int Méx 2023; 39 (1): 99-107.

ANTECEDENTES

La terapia de sustitución renal incluye al trasplante renal o alguna de las modalidades de diálisis: hemodiálisis o diálisis peritoneal. Ambas formas promueven el reemplazo renal mediante la extracción de solutos y agua, restableciendo un equilibrio electrolítico y corrigiendo los trastornos ácido base; sin embargo, a diferencia de la hemodiálisis que utiliza un acceso vascular y un sistema extracorpóreo, la diálisis peritoneal implica un intercambio de solutos y agua entre los capilares peritoneales y la solución instalada en la cavidad peritoneal.¹

Las distintas modalidades de terapia de diálisis peritoneal se usan de acuerdo con una valoración anticipada y con base en las características individuales de cada paciente. La diálisis peritoneal continua ambulatoria y automatizada son los métodos usados universalmente. En la diálisis peritoneal continua ambulatoria los recambios se realizan de forma manual, según la prescripción de cada paciente. En diálisis peritoneal automatizada, un ciclador automático realiza de 3 a 6 recambios durante la noche mientras el paciente duerme. Esta última se subdivide en diálisis peritoneal nocturna intermitente y cíclica continua, con la diferencia que la modalidad cíclica permite el uso de recambios manuales durante el día.¹

La peritonitis asociada con diálisis peritoneal es una grave complicación dentro de esta variedad de reemplazo renal, representa una de las principales fallas en la técnica y la principal causa de cambio a hemodiálisis permanente.²

EPIDEMIOLOGÍA

En 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Proyecto de Carga Global de la Enfermedad reportan a la ERC en México como la tercera causa de mortalidad ajustada por edad y sexo, con el 9% de todas de las muertes re-

portadas, además de contribuir al 8.1% de los años de vida perdidos por muerte prematura y el 5.7% de los años de vida saludables perdidos por discapacidad.³

En 2018 se estimó que el 11% de los pacientes que se encuentran en diálisis a largo plazo fueron tratados con diálisis peritoneal, de los que más de la mitad se encuentra en países como China, México y Estados Unidos.¹ Latinoamérica representa el 30% de la población en diálisis peritoneal mundial, con crecimiento reportado del 14% de 2008 a 2010.⁴ Los países con más población en esta modalidad de terapia de sustitución renal fueron México, Brasil, Colombia y El Salvador. Entre éstos, México tiene el 73% de la población de Latinoamérica que recibe diálisis peritoneal.⁵

En nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atiende aproximadamente al 73% de la población mexicana que requiere terapia de sustitución renal. En 2014 representó el 15% del gasto total anual a nivel institucional. Si en nuestro país el acceso a diálisis fuese universal, se requeriría una inversión de más de 33,000 millones de pesos anuales, lo que representa cerca del 40% del presupuesto nacional destinado a la salud.³

La epidemiología de peritonitis asociada con diálisis peritoneal varía según el continente, país y centro de diálisis analizado. El análisis epidemiológico dentro de una misma región ha determinado distintas tasas de peritonitis-año debido a que cada centro posee características diferentes en la calidad de la atención, aun cuando se han establecido recomendaciones internacionales para unificar criterios.⁶ La mortalidad reportada va del 2 al 6%.⁷ En un estudio realizado por Sipahioglu y su grupo se reportó un incremento del 87% en el riesgo de mortalidad asociada por cada aumento de 1 en la tasa de peritonitis paciente-año.⁸

La variación en la incidencia de peritonitis entre centros depende del grado de apego a las recomendaciones propuestas para mejorar la atención de los pacientes en diálisis peritoneal conforme a las guías de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD, por sus siglas en inglés), los centros apegados tuvieron mejor desempeño con menores tasas de peritonitis-año, menor transferencia a hemodiálisis y menor mortalidad.⁹ La incidencia de peritonitis anual debe reportarse como tasa de peritonitis por paciente-año, con el propósito de realizar comparaciones entre centros y establecer la causalidad entre los agentes etiológicos más prevalentes y la vía de transmisión. La ISPD sugiere el uso de un lenguaje universal bajo el término tasa de peritonitis paciente-año calculado como tasa absoluta.²

En los resultados de los diversos estudios de incidencia de peritonitis asociada con diálisis peritoneal se han reportado tasas de peritonitis tan bajas como 0.06 pacientes-año¹⁰ y tan altas de hasta 1.66 en Israel,¹¹ siendo un adecuado estándar de calidad una tasa propuesta de 0.36 episodios de peritonitis paciente-año. No obstante, la tasa global de peritonitis máxima sugerida no debe superar los 0.5 episodios paciente-año sin importar la modalidad de diálisis peritoneal utilizada.²

PERITONITIS ASOCIADA CON DIÁLISIS PERITONEAL

Se define con la existencia de dos de los siguientes elementos: 1) cuadro clínico de dolor abdominal, que suele ser difuso, acompañado o no de fiebre y ataque al estado general, con características turbias en el líquido de diálisis; 2) cuenta leucocitaria del efluente mayor o igual a 100 células con más del 50% de polimorfonucleares (PMN), con al menos dos horas de estancia en cavidad y 3) el aislamiento del agente causal. Los pacientes en diálisis peritoneal automatizada pueden ser diagnosticados con

peritonitis al presentar un 50% de PMN sin ser necesario un citológico con más de 100 células asociado con los recambios rápidos realizados por el ciclador con corta estancia en cavidad.²

Tomando en cuenta que la peritonitis es la principal causa de transferencia a hemodiálisis permanente, el costo que supone la terapia con hemodiálisis en centros externos, con servicio subrogado, supone 4.8 veces más el costo por paciente al año de diálisis peritoneal continua ambulatoria a hemodiálisis, y 3.2 veces más el costo de diálisis peritoneal automatizada a hemodiálisis.¹² Partiendo de esto, es indispensable enfocar la atención a las medidas preventivas con programas para la mejora continua de la calidad en cada centro, donde se revisen el desempeño de forma regular identificando e investigando los puntos a reforzar, puesto que los agentes etiológicos suponen un patrón que se necesita investigar para la identificación del problema y así planificar el reentrenamiento del personal, de los pacientes, cambio de equipo, aplicación de nuevos protocolos o cualquiera que sea la condición precipitante, sabiendo que estas medidas logran una reducción en la tasa de peritonitis, con bajo costo y efectividad probada.^{13,14}

FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS PREVENTIVAS

Existen factores de riesgo modificables y no modificables asociados con la aparición de peritonitis enlistados en el **Cuadro 1**.^{2,15} Lamentablemente en nuestro país, el nivel socioeconómico y el grado de estudio promedio por persona con media de 8 años suponen factores de riesgo de peritonitis, no modificables, que afectan a gran parte de la población atendida por el sector de salud pública.¹⁶

Las infecciones del sitio de salida y del trayecto del catéter representan uno de los principales

Cuadro 1. Factores de riesgo de peritonitis asociada con diálisis peritoneal

Modificables ^{2,15}	No modificables ¹⁵
Obesidad	Edad avanzada
Depresión	Sexo femenino
Tabaquismo	Bajo nivel socioeconómico
Vivienda alejada de la unidad de diálisis peritoneal	Origen racial afroamericano o indígena
Contaminación húmeda	Función renal residual disminuida
Hipoalbuminemia	Diabetes mellitus
Hipocalemia	Hipertensión arterial
Ausencia de suplemento de vitamina D	Enfermedad coronaria
Portador nasal de <i>S. aureus</i>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Diálisis en contra de la voluntad del paciente	
Previa infección del sitio de salida	
Antecedente de hemodiálisis	
Intervenciones invasivas (por ejemplo, colonoscopia)	

factores predisponentes de peritonitis asociada con diálisis peritoneal, por lo que el pronto diagnóstico y tratamiento de estas infecciones es indispensable.²

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de peritonitis es indispensable cultivar la muestra de líquido para aislar el microorganismo infectante y realizar la tinción de Gram. Se ha observado un rendimiento diagnóstico aceptable con la inoculación en frascos de hemocultivo, siendo la técnica actualmente recomendada. Se necesitan únicamente 5-10 mL de líquido de diálisis y de preferencia solicitar para búsqueda de bacterias aerobias y anaerobias.¹⁷ Una vez tomadas las muestras de cultivo, no debe retrasarse la administración del tratamiento antibiótico empírico, incluyendo espectro para grampositivos con una cefalosporina de primera generación o vancomicina si es que la prevalencia reportada en el centro de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR) es superior que la cepa sensible¹⁴ y agregar cobertura contra gramnegativos, inicialmente con una cefalosporina de tercera generación o aminoglucósidos, como cef tazidima o cefepime.² La vía de administración preferida es intraperitoneal, la ventaja observada es que el tratamiento entra en contacto directo

con el sitio de infección y tiene buena absorción sistémica, con posterior difusión de vuelta al peritoneo.¹⁸ Esto facilita el manejo ambulatorio de los pacientes para completar los esquemas de tratamiento, puesto que la duración debe ser de 14 días en caso de cocos grampositivos coagulasa negativos y de 21 días contra *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Se reserva la administración intravenosa del tratamiento en los pacientes con choque séptico secundario al episodio de peritonitis.²

El tratamiento intraperitoneal puede ser administrado de forma continua o intermitente, esta última debe mantenerse en cavidad al menos 6 horas. En diálisis peritoneal continua ambulatoria la administración de cefalosporinas de primera generación de forma continua mostró ligera superioridad sobre la dosis intermitente, mientras que los aminoglucósidos se prefieren en dosis intermitentes, ya que existe aumento en la toxicidad asociada con las dosis continuas por la absorción peritoneal incrementada ante un episodio de peritonitis.²

En los pacientes en diálisis peritoneal automatizada se ha puesto en duda la eficacia de suministrar el tratamiento antibiótico en cada recambio. Se cree que podría haber una subdosificación debido a que los recambios rápidos

que realiza el ciclador impiden alcanzar la concentración mínima inhibitoria ante esquemas intermitentes; como alternativa la ISPD propone agregar el esquema antibiótico en cada recambio o cambiar de forma transitoria a diálisis peritoneal continua ambulatoria.² Sin embargo, Rüger y su grupo investigaron retrospectivamente a 508 pacientes con peritonitis asociada con diálisis peritoneal en un periodo de 10 años; los resultados mostraron que no existe diferencia en la tasa de curación, recaída, retiro de catéter ni mortalidad entre pacientes tratados bajo diálisis peritoneal continua ambulatoria y diálisis peritoneal automatizada,¹⁹ por lo que cambiar al paciente durante el episodio de peritonitis a diálisis peritoneal continua ambulatoria resulta innecesario y se ha asociado con incrementos en falla de la técnica y sobrecarga de líquidos.²⁰ Por lo que la colocación de antibióticos intraperitoneales a permanencia durante el día en pacientes con diálisis peritoneal automatizada resulta una opción favorable con tasas de éxito comparables.¹³

Existe correlación directa entre la aparición de peritonitis por hongos posterior a pautas de tratamiento antibiótico,^{21,22,23} por lo que se recomienda la administración de nistatina o fluconazol oral como profilaxis antifúngica; la nistatina muestra buen perfil de seguridad, pocos efectos adversos asociados y disponibilidad en nuestro país, comparado con varias interacciones farmacológicas, incremento en la resistencia y efectos adversos asociados al uso de fluconazol.²

Posterior a las 48-72 horas de inicio del tratamiento empírico debe observarse mejoría clínica y disminución de la celularidad en el citológico. Se valorará la disminución del recuento celular a los 3 días y deberá haber un aclaramiento total en el citológico a los 5 días de recibir antibióticos efectivos. Una cuenta mayor o igual a 1090 células al tercer día del inicio del tratamiento confiere un dato de mal pronóstico, demostrado

por una cohorte de 217 pacientes como predictor de falla al tratamiento con sensibilidad del 75% y especificidad del 74% (riesgo relativo 9.03; intervalo de confianza del 95%: 4.40 a 18.6; $p < 0.0001$).²⁴ La falla en el aclaramiento celular de líquido de diálisis al tercer día de terapia oportuna se asocia con infección por bacterias gramnegativas o, en su defecto, con microorganismos inusuales, como micobacterias, *Nocardia*, *Legionella*, hongos filamentosos y otras bacterias de crecimiento fastidioso.²

Una vez aislado el agente causal debemos guiarnos por la sensibilidad reportada en el antibiograma para ajustar el tratamiento y completar 14 días en cocos grampositivos coagulasa negativos y hongos, mientras que *S. aureus* y las bacterias gramnegativas requieren 21 días de tratamiento. En el caso de haber infección por *Mycobacterium tuberculosis* se sugiere completar tratamiento antifímico durante 12 a 18 meses.²

La peritonitis resistente es aquella que, posterior a 5 días de tratamiento antibiótico apropiado, muestra falla en el aclaramiento del líquido de diálisis; la recaída es la existencia de un nuevo episodio de peritonitis dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con el mismo microorganismo o un cultivo negativo. La recurrencia es la existencia de un nuevo episodio de peritonitis dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con un microorganismo distinto y repetición es la existencia de un nuevo episodio de peritonitis posterior a 4 semanas de completar el tratamiento del episodio previo con el mismo microorganismo infectante.²

Entre las definiciones mencionadas, la recaída se asocia con más casos de falla en la ultrafiltración, menor tasa de curación y mayor motivo de falla en la técnica, mientras que la peritonitis recurrente representa peor pronóstico para el

paciente. Tanto la recaída como la repetición sugieren colonización del catéter por bacterias productoras de biopelícula, como suelen ser *S. aureus* y *P. aeruginosa*. El retiro del catéter es mandatorio en los pacientes con peritonitis resistente, infección del sitio de salida o trayecto con peritonitis concomitante y peritonitis fúngica, siendo necesario continuar con tratamiento pertinente por al menos dos semanas después del retiro.²

Existen otras condiciones en las que el retiro del catéter no es mandatorio, pero existe una alta recomendación de realizarlo, como en la peritonitis de repetición, peritonitis por *Pseudomonas* sp, peritonitis tuberculosa y la causada por múltiples microorganismos entéricos. En el **Cuadro 2** se resumen los microorganismos específicos con la vía de transmisión asociada, el tratamiento e indicaciones para retiro y reinsertión del catéter o únicamente retiro según el caso específico.^{2,18,25-28}

PERITONITIS CON CULTIVO NEGATIVO

Los cuadros de peritonitis asociada con diálisis peritoneal con cultivo negativo funcionan como indicador de la calidad de la atención del centro de diálisis, debido a que abarca tanto la técnica utilizada para la toma de la muestra como el procesamiento del cultivo.²⁸

Una cifra menor al 15% de cultivos negativos se considera un punto de buena práctica.² No obstante, existen cuestiones médicas asociadas que impiden el desarrollo del microorganismo *in vitro*, como el inicio del antibiótico previo a la toma de la muestra del cultivo, la administración antibiótica en los 30 días previos al momento del cultivo, o la existencia de microorganismos que necesitan medios especiales para el crecimiento.²⁹ Si a los 3 días de la toma del cultivo no existe aclaramiento de la celularidad, se sugiere intentar aislar microorganismos inusuales, como

micobacterias, *Nocardia*, *Legionella*, hongos filamentosos y otras bacterias fastidiosas. En el escenario con mejoría a los tres días del inicio del tratamiento, donde se cura la infección con aclaramiento en la celularidad, es aceptable suspender la cobertura contra gramnegativos y únicamente continuar con cobertura contra grampositivos completando 14 días.²

RECOMENDACIONES PARA LA MEJORÍA EN LA ATENCIÓN

Cada programa de diálisis debe conocer y vigilar anualmente la tasa de peritonitis, estableciendo protocolos apropiados para estandarizar la práctica clínica y conseguir los mejores resultados posibles, realizando los ajustes necesarios en los sesgos observados.³⁰ Se ha estudiado el reentrenamiento del paciente y del personal porque es una de las principales acciones para la reducción en la tasa de infección.³⁰ El reentrenamiento periódico (cada 6 meses) incluye reeducación del procedimiento, técnica del lavado de manos, circuitos de conexión, control de infecciones, riesgos de contaminación y aplicación de medicamentos pericatóter.³¹

La indicación, el tiempo óptimo y el contenido del reentrenamiento no están bien establecidos; sin embargo, los pacientes con episodios de peritonitis o infección del sitio de salida y hospitalización se ven beneficiados de una nueva capacitación.^{2,6,13} En cuanto a la técnica de colocación de catéter no existen diferencias en la tasa de disfunción, vida media del catéter y tasa de infecciones, al comparar las distintas técnicas de inserción: mediante guía percutánea, mediada por imagen, disección quirúrgica abierta, peritoneoscopia y laparoscopia.³⁰

La administración de gentamicina tópica tiene efectividad equivalente a la mupirocina tópica;³² sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de infecciones en el sitio de salida del

Cuadro 2. Tratamiento específico por microorganismo y vía de transmisión

Microorganismo	Vía de transmisión	Retiro y/o reinserción del catéter	Tratamiento específico intraperitoneal y duración
<i>S. coagulansa</i> <i>negativos</i>	Contacto directo (CG+, saprofitos de la piel) ²	Recaída y peritonitis recurrente requieren retiro y recolocación por formación de biopelícula ¹⁸	Cefotaxima 500-1000 mg IP c/24 h o Cefazolin 15-20 mg/kg IP c/24 h o Vancomicina 15-30 mg/kg IP c/5-7 días ² Completar 14 días
<i>S. aureus</i>	Contacto directo (CG+, flora transitoria de la piel en fisuras). Portadores nasales ^{2,5}	Tunelitis > 2 cm retiro y reinserción. Recurrencia y repetición se recomienda retiro de catéter. Recaída es indicación de retiro de catéter. Infección del sitio de salida y tunelitis se recomienda retiro y reinserción ^{2,18}	SASM: cefazolin 15-20 mg/kg IP c/24 h Cefotaxima 500-1000 mg IP c/24 h o SARM: vancomicina 15-30 mg/kg IP c/5-7 días Alergia a vancomicina: daptomicina 200 mg IV c/24 h o Linezolid 400 mg IV c/12 h ^{2,18} Completar 21 días
Enterococos	Transluminal (CG+ dispuestos en pares, colonizadores de las vías urinarias y gastrointestinales) ¹⁸	Peritonitis polimicrobiana por enterococos requiere retiro de catéter ¹⁸	Vancomicina 15-30 mg/kg IP c/5-7 días (en infección severa agregar gentamicina 0.6 mg/kg IP c/24 h para sinergia) Resistente a vancomicina: Ampicilina/sulbactam 1-2 g IP c/12 h ² Completar 21 días
<i>E. coli</i>	Contacto directo y transminal (Enterobacteria, coloniza el tubo digestivo y las vías urinarias) ^{2,18}	Perforación gastrointestinal o absceso requiere retiro de catéter. <i>E. coli</i> resistente a carbapenémicos requiere retiro de catéter ^{18,26}	Cefazidima 1-1.5 g IP c/24 h o cefepime 1 g IP c/24 h BLEE +: Meropenem 1g IP c/24 h o Imipenem 500 mg IP en recambios alternos ² Completar 21 días
<i>P. aeruginosa</i>	BG- no fermentador de glucosa, oportunista infeccioso en pacientes inmunodeprimidos y tratados previamente con antibióticos ²⁷	Infección del catéter y peritonitis concomitante indicación de retiro de catéter ²	Dos antibióticos con mecanismo de acción distinto: Betalactámico antipseudomónico (cefazidima, cefepime, piperacilina, imipenem, meropenem, aztreonam) más aminoglucósido (trobamicina o amikacina) o quinolona (ciprofloxacino) ² Completar 21 días
<i>M. tuberculosis</i>	Reactivación de tuberculosis latente (bacilo aerobio intercelular, ácido-alcohol resistente) ^{2,18}	Retiro de catéter protocolizado es controvertido, únicamente recomendación. ¹ Si existe fracaso de ultrafiltración tardío se necesita retirar ²⁸	Profilaxis si TB latente: isoniazida 300 mg VO c/24 h o 900 mg VO 3 veces por semana más piridoxina 50 mg VO c/24 h por 9 meses. Peritonitis por TB: H 300 mg c/24 h VO R 600 mg c/24 h VO Z 25-35 mg/kg VO 3 veces por semana Ofloxacino 200 mg c/24 h VO más piridoxina 50 mg VO c/7 días ² Completar por 12-18 meses
Fúngica	<i>Candida</i> responsable del 90%, por contacto directo o curso de antibióticos reciente (hongo dimórfico levadura oportunista de piel y tubo gastrointestinal y vías urinarias) ¹⁶	Indicación de retiro de catéter ²	Empírico: fluconazol 200 mg IP c/24-48 h (únicamente activo contra algunas <i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp) Resistente a fluconazol: Anfotericina B 0.75-1 mg/kg/día IV más flucitosina 1 g VO c/24h o Voriconazol 200 mg VO c/12 h ²

CG+: cocos gram positivos; IP: intraperitoneal; BG-: bacilo gramnegativo; IV: intravenoso; VO: vía oral; c: cada.

catéter causadas por *P. aeruginosa* y hongos en aquellos pacientes que alternan el uso de gentamicina y mupirocina, por lo que mantenerse con un mismo antibiótico tópico profiláctico disminuye el riesgo de infecciones por estos microorganismos.³³

Existen medidas establecidas para disminuir el riesgo de peritonitis, como la administración de antibióticos profilácticos previos a la inserción del catéter de diálisis peritoneal con cobertura contra cocos grampositivos. La vancomicina comparada contra una cefalosporina de primera generación muestra superioridad en la disminución del riesgo de peritonitis posquirúrgica.³⁴

Otra de las pautas para aminorar la aparición de cuadros de peritonitis son el uso de sistemas en “y” para la conexión manual de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, la profilaxis antifúngica al administrar un esquema de tratamiento antibiótico, profilaxis antibiótica ante procedimientos invasivos, como colonoscopia, histeroscopia, procedimientos de endodoncia que provocan sangrado de la encía, los programas de entrenamiento de calidad, profilaxis antibiótica ante contaminación húmeda o si el equipo de administración del catéter estuvo abierto por un periodo prolongado.²

CONCLUSIONES

Entre las complicaciones asociadas con esta modalidad de reemplazo renal, la peritonitis asociada con diálisis peritoneal repercute en la morbilidad y mortalidad del paciente, en los gastos del centro e indica, según el tipo de microorganismo, las causas potenciales desencadenantes de la infección. Es imperativo que cada centro conozca de forma anual la tasa de peritonitis paciente-año porque arroja varios indicadores en la calidad de la atención al paciente, así como causas prevenibles y modificables que pueden ser implementadas con

el fin de reducir y repercutir directamente en la calidad de vida de cada paciente.

Agradecimientos

Agradecemos a cada uno de los autores por el empeño dedicado para la realización de este trabajo, así como al cuerpo del servicio Nefrología, División de Medicina Interna, quienes en su desempeño diario se dedican al manejo óptimo y bienestar de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Cruz-Andreoli MC, Totoli C. Peritoneal dialysis. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66: s37-s44. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.37.
2. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim YL, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016; 36 (5): 481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078.
3. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/335_IMSS_09_Enfermedad_Renal_Cronica_Temprana/EyR_IMSS_335_09.pdf.
4. Li PK, Chow KM, Van de Luijtgarden MW, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, Naicker S, Pecoits-Filho R, Yu XQ, Lameire N. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13 (2): 90-103. doi: 10.1038/nrneph.2016.181.
5. Rosa-Diez G, Gonzalez-Bedat M, Pecoits-Filho R, Marinovich S, et al. Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clin Kidney J* 2014; 7: 431-436. doi: 10.1093/ckj/sfu039.
6. Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, Price V, Ramalakshmi S, Szeto CC. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011; 31 (6): 614-30. doi: 10.3747/pdi.2011.00057.
7. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The current state of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (11): 3238-3252. doi: 10.1681/ASN.2016010112.
8. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int* 2008; 28 (3): 238-245. doi: 10.1177/089686080802800309.
9. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C, Clayton PA, Borlace M, Badve SV, Sud K, Boudville

- N, McDonald SP, Johnson DW. Center effects and peritoneal dialysis peritonitis outcomes: Analysis of a national registry. *Am J Kidney Dis* 2018; 71 (6): 814-821. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.017>.
10. Chen TW, Li SY, Chen JY, Yang WC. Training of peritoneal dialysis patients—Taiwan’s experiences. *Perit Dial Int* 2008; 28 (Suppl 3): S72-5. doi.org/10.1177/089686080802803s15.
 11. Cleper R, Davidovits M, Kovalski Y, Samsonov D, Amir J, Krause I. Peritonitis in a pediatric dialysis unit: local profile and implications. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 348-52.
 12. Méndez-Durán A, Ignorosa-Luna MH, Pérez-Aguilar G, Rivera-Rodríguez FJ, González-Izquierdo JJ, Dávila-Torres J. Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (5): 588-93.
 13. Fang W, Ni Z, Qian J. Key factors for a high-quality peritoneal dialysis program—the role of the PD team and continuous quality improvement. *Perit Dial Int* 2014; 34 (Suppl 2): S35-42. doi: 10.3747/pdi.2013.00120.
 14. Qamar M, Sheth H, Bender FH, Piraino B. Clinical outcomes in peritoneal dialysis: impact of continuous quality improvement initiatives. *Adv Perit Dial* 2009; 25: 76-9.
 15. Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (2): 278-89. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.025.
 16. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007; 27: 405-9. DOI: 10.1177/089686080702700406.
 17. Azap OK, Timurkaynak F, Sezer S, Cag˘ir U, Yapar G, Arslan H, et al. Value of automatized blood culture systems in the diagnosis of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Transplant Proc* 2006; 38: 411-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.060.
 18. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 173-186. doi: 10.2147/IJNRD.S123618.
 19. Rger W, van Ittersum FJ, Comazzetto LF, Hoeks SE, ter Wee PM. Similar peritonitis outcome in CAPD and APD patients with dialysis modality continuation during peritonitis. *Perit Dial Int.* 2011; 31 (1): 39-47. doi.org/10.3747/pdi.2009.00235.
 20. De Moraes TP, Olandoski M, Caramori JC, Martin LC, Fernandes N, Divino-Filho JC, et al. Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. *Perit Dial Int* 2014; 34: 179-87. doi: 10.3747/pdi.2012.00333.
 21. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD004679. doi: 10.1002/14651858.CD004679.pub3.
 22. Kumar KV, Mallikarjuna HM, Gokulnath, Jayanthi S. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The impact of antifungal prophylaxis on patient and technique outcomes. *Indian J Nephrol* 2014; 24 (5): 297-301. doi: 10.4103/0971-4065.133005.
 23. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int* 2006; 70 (Supplement 103): S44-S54. doi.org/10.1038/sj.ki.5001915.
 24. Chow KM, Szeto CC, Cheung KK, Leung CB, Wong SS, Law MC, Ho YW, Li PK. Predictive value of dialysate cell counts in peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 768-73. doi: 10.2215/CJN.01010306.
 25. Nouwen J, Schouten J, Schneebergen P, Snijders S, Maaskant J, Koolen M, van Belkum A, Verbrugh HA, Staphylococcus aureus carriage patterns and the risk of infections associated with continuous peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (6): 2233. doi: 10.1128/JCM.02083-05.
 26. Whitty R, Bargman JM, Kiss A, Dresser L, Lui P. Residual kidney function and peritoneal dialysis-associated peritonitis treatment outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (12): 2016. doi: 10.2215/CJN.00630117.
 27. Iigo M, Del Pozo JL. Infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Medicine* 2018; 12 (50): 2931-2940. doi: 10.1016/j.med.2018.02.010
 28. Borrajo M, Pérez C, Novoa EF, Iglesias A, et al. Tuberculous peritonitis in peritoneal dialysis. *Soc Esp Nefrología* 2009; 29 (2): 95-184.
 29. Kocyigit I, Unal A, Karademir D, Bahcebasi S, et al. Improvement in culture-negative peritoneal dialysis-related peritonitis: a single center’s experience. *Perit Dial Int* 2012; 32 (4): 476-478. doi: 10.3747/pdi.2011.00153.
 30. Cullis AB, Goh BL, Briggs VR, Brown EA, Dor JMF. Creating and maintaining optimal peritoneal dialysis access in the adult patient: 2019 update. *Perit Dial Int* 2019; 39 (5): 414-436. doi: 10.3747/pdi.2018.00232.
 31. Sastre LA, Linares FB, Aguilera FA, Prieto VM. El reentrenamiento programado reduce la tasa de peritonitis en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2020; 40 (5): 810-811. doi: 10.1016/j.nefro.2020.09.009.
 32. Chu KH, Choy WY, Cheung CC, Fung KS, Tang HL, Lee W, Cheuk A, Yim KF, Chan WH, Tong KL. A prospective study of the efficacy of local application of gentamicin versus mupirocin in the prevention of peritoneal dialysis catheter-related infections. *Perit Dial Int* 2008; 28 (5): 505-8. DOI: 10.1177/089686080802800514.
 33. Szeto CC, Li PK, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, Ito Y, Kazancioglu R, Moraes T, Van Esch S, Brown EA. ISPD Catheter-Related Infection Recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017; 37 (2): 141-154. doi: 10.3747/pdi.2016.00120.
 34. Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J, Patel D, Mitchell L, Tatro S. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 1014-9. doi: 10.1053/ajkd.2000.19104.

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.7734>

Tropismo multifacético del SARS-CoV-2

Multi-facetic tropism of SARS-CoV-2.

Luis Del Carpio-Orantes, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Sergio García-Méndez, Ada Lili Rosas-Lozano, Andrés Aguilar-Silva, Saray Guadalupe Mejía-Ramos

Resumen

El SARS-CoV-2 tiene predilección por los grupos celulares que son ricos en receptores ACE2 y TMPRSS2, los cuales están distribuidos a lo largo del cuerpo humano, lo que hace que, además del sitio primario de contagio o primoinfección, que es el aparato respiratorio, el virus tienda a diseminarse por diferentes mecanismos afectando prácticamente todos los órganos, aparatos y sistemas conocidos, con lo que su tropismo se hace extenso pudiendo condicionar cuadros diversos aunados al respiratorio.

PALABRAS CLAVE: Tropismo; SARS-CoV-2; ACE2.

Abstract

SARS-CoV-2 has a predilection for cell groups that are rich in ACE2 and TMPRSS2 receptors, which are distributed throughout the human body, which means that, in addition to the primary site of contagion or primary infection, which is the respiratory system, the virus tends to spread by different mechanisms, affecting practically all the known organs, apparatuses and systems, with which its tropism becomes extensive, being able to condition diverse pictures together with the respiratory one.

KEYWORDS: Tropism; SARS-CoV-2; ACE2.

Grupo de estudio para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en Veracruz, México.

Recibido: 10 de mayo 2022

Aceptado: 2 de junio 2022

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez S, Rosas-Lozano AL, Aguilar-Silva A, Mejía-Ramos SG. Tropismo multifacético del SARS-CoV-2. Med Int Méx 2023; 39 (1): 108-113.

ANTECEDENTES

Se denomina tropismo a la capacidad de un virus de infectar determinadas líneas celulares de un órgano en particular. Este tropismo está determinado por factores virales y factores del huésped.

Entre los factores virales está la disponibilidad de receptores sin los cuales no puede penetrar la célula, éstos pueden ser de diversa índole (glucoproteínas de membrana, integrinas, antígenos de superficie, etc.) y favorecen la endocitosis que propicia la entrada viral a las células. De igual forma, el proceso previo depende, además, de proteínas de unión virus-célula (receptores ACE2 y TMPRSS2 en este caso), potenciadores y activadores de transcripción.¹

Los factores del huésped se relacionan directamente con la edad, el sexo, la genética, el sistema inmunitario y el estado nutricional del hospedero. El ingreso viral, además, puede tener diversas vías, las más comunes son: la piel, las vías respiratorias, el tubo gastrointestinal, la vía urogenital y la conjuntiva. Otros virus dependen de intermediarios o vectores que se encargan de inocularlos, los principales ejemplos son los arbovirus. Por último, la diseminación viral puede darse por dos grandes mecanismos: por vía hematógica y por vía neurológica, acorde con las características virales y del huésped.¹

Los arbovirus destacan porque tienen afinidad por diversos órganos y tejidos, sobresalen el virus del dengue que prácticamente afecta todos los órganos y sistemas, y el virus Zika al que se le ha conferido una condición neurotrópica y teratogénica, condicionando cuadros de síndrome de Guillain-Barré y síndrome congénito por Zika.^{2,3}

En la actualidad vivimos en una pandemia de gran magnitud global, condicionada por un virus con gran virulencia y patogenicidad, se trata del

virus SARS-CoV-2 (betacoronavirus de ARN monocatenario positivo, emparentado con los virus MERS-CoV y SARS-CoV) y su cuadro nosológico denominado COVID-19, que inicialmente surgió como un síndrome respiratorio agudo severo que condiciona neumonía y lesión pulmonar graves; sin embargo, además de este “neumotropismo” probablemente favorecido por la sobreexpresión de la proteína ACE2 a nivel pulmonar, se han demostrado cuadros atípicos o no respiratorios, destacando su afectación en otros sitios anatómicos, por lo que se menciona que el SARS-CoV-2 es politrópico o que tiene politropismo, es decir, gran afinidad por diversos órganos y sistemas, incluso mayor que el del dengue y otros virus previamente conocidos.

SARS-CoV-2 COMO AGENTE NEUROTRÓPICO

Diversos síntomas pueden asociarse con disfunción neurológica por el virus, destacan principalmente cefalea, mareo, hipogeusia-disgeusia y anosmia, que son más prevalentes en pacientes graves. Otras manifestaciones de esta índole incluyen enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica. En menor grado se han reportado cuadros de alteración de la conciencia, así como trastornos neuromusculares, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. En la esfera psicológica ha favorecido, además, depresión, ansiedad y estrés postraumático, así como el mencionado *brain fog*, caracterizado por fatiga mental, bradipsiquia, alteraciones de memoria y concentración que, a su vez, forman parte del síndrome de COVID largo.^{4,5,6}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE GASTROENTEROPÁTICO Y HEPATOTRÓPICO

Las principales manifestaciones gastrointestinales reportadas son diarrea, dolor abdominal,

náuseas y vómito, que engloban una gastroenteritis viral propiamente dicha. La incidencia de lesión hepática asociada específicamente con COVID-19 varía del 14.8 al 53%, las principales manifestaciones incluyen transaminemia, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia. La afectación hepática se ha asociado con casos más graves.^{7,8,9}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE NEFROTRÓPICO

Los riñones son otro de los órganos por el cual el virus tiene predilección causando lesión renal aguda de grado variable. Se han reconocido diversos mecanismos como la presencia y expresión de receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), catepsina L, que se encuentran en múltiples células renales, lo que favorece la replicación viral en estos tejidos. Clínicamente se identifica azotemia, así como proteinuria, las lesiones microscópicas incluyen lesión difusa del túbulo proximal, degeneración vacuolar y necrosis franca.^{10,11}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE CARDIOTRÓPICO

La lesión cardíaca y la inflamación es una asociación relativamente común en los pacientes hospitalizados con COVID-19 y está relacionada con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Los principales mecanismos de daño son miocarditis aguda asociada con coronavirus, afinidad de unión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 a la proteína Spike del virus, aumento de la secreción de citocinas y apoptosis de miocitos cardíacos inducida por hipoxia. Además, se han reportado infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, disritmias y eventos tromboembólicos venosos.^{12,13}

SARS-CoV-2 COMO VIRUS EPITELIOTRÓPICO

Las manifestaciones cutáneas de COVID-19 son muy variadas e inespecíficas, además, podrían no tener relación con la gravedad del cuadro y curarse de manera espontánea. Actualmente se han descrito cinco grandes síndromes dérmicos asociados con la infección viral: 1. Dermatitis acral eritemática con vesículas o pústulas (pseudo-sabañones), 2. erupciones vesiculares, 3. lesiones urticarianas, 4. erupciones maculopapulares y 5. livedo o necrosis. Las lesiones predominan en el tronco, excepto las acrales. Hace poco tomaron auge las alteraciones asociadas con el cabello con cuadros de alopecia areata o difusa tanto en etapas tempranas como tardías de la enfermedad. Las manifestaciones más graves reportadas son casos de eritema exudativo multiforme.^{14,15,16}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE HEMOTRÓPICO

Las alteraciones hematológicas vinculadas con la infección viral aguda varían de acuerdo con la etapa en que se encuentre ésta, en etapas tempranas o iniciales es posible observar un recuento normal de leucocitos o leucocitosis, rara vez leucopenia, destacable la linfopenia leve; en la etapa II (afectación pulmonar con o sin hipoxia) destaca la acentuación de la linfopenia. En la etapa III o de hiperinflamación (tormenta de citocinas) destaca la neutrofilia, así como linfopenia, considerándose ésta de mal pronóstico. De igual forma, el índice neutrófilo/linfocito elevado y la plaquetopenia se relacionan con gravedad y mal pronóstico. Además se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 induce disfunción de la coagulación a través de una activación anormal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y endotelitis sistémica que inducen, a su vez, disfunción de la ACE2, de

la respuesta inmunitaria innata y activación de la inflamación, lo cual favorece la enfermedad tromboembólica asociada con COVID-19.^{17,18,19}

SARS-CoV-2 COMO VIRUS OFTALMOTRÓPICO

Los hallazgos oftálmicos más relevantes en pacientes con COVID-19 son conjuntivitis aguda (la principal manifestación), epífora, quemosis, conjuntivitis folicular y epiescleritis. Otras manifestaciones incluyen dolor ocular, conjuntivitis sicca y fotofobia. El hallazgo del virus en las lágrimas y en la mucosa conjuntival apoya su carácter oftalmotrópico.^{20,21,22}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE TERATOGÉNICO Y PLACENTOTRÓPICO

El embarazo es un estado de supresión inmunitaria parcial que hace que las mujeres embarazadas sean más vulnerables a las infecciones virales y la morbilidad sea mayor. Tras el inicio de la pandemia se ha alertado de la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2 con reportes escasos de dicha transmisión. Parece haber cierto riesgo de ruptura prematura de membranas, parto prematuro, taquicardia y sufrimiento fetales cuando la infección ocurre en el tercer trimestre del embarazo. Se desconoce si aumenta el riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal, infección congénita y teratogenicidad.^{23,24,25}

SARS-CoV2 COMO AGENTE ENDOTELIOTRÓPICO

Existen diversos virus que tienen afinidad por el endotelio vascular y el SARS-CoV-2, se han identificado casos de vasculitis principalmente en niños, del tipo enfermedad de Kawasaki, la cual se caracteriza, además, por vasculitis aguda con predilección por los vasos coronarios, condicionando insuficiencia coronaria. De

igual forma, se han encontrado otros síndromes, como el síndrome de activación de macrófagos y el de choque tóxico secundario. Por último, algunos pacientes manifiestan síndromes aún más complejos como linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, síndrome hiperferritinémico que conllevan a una tormenta de citocinas, que puede afectar a adultos y niños (síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría [PIMS]).²⁶⁻³⁰

SARS-CoV-2 COMO AGENTE ENDOCRINOTRÓPICO

Se han reportado casos de alteraciones endocrinas asociadas con la infección por COVID-19, destacando la de apoplejía pituitaria; de igual forma se ha encontrado afectación tiroidea relacionada con la riqueza de receptores ACE2, pudiendo condicionar cuadros de tiroiditis aguda, así como enfermedad de Graves, aunque también existen reportes de hipotiroidismo secundario y síndrome del eutiroidio enfermo. En casos graves de la enfermedad al inicio de la pandemia se identificaron cuadros de insuficiencia adrenal secundaria hasta en el 40% de los casos que aumentaban la morbilidad y la mortalidad; sin embargo, con la administración de esteroides estas tasas disminuyeron. En forma agregada a cuadros de pancreatitis aguda asociadas con COVID-19, el virus tiene afinidad por las células beta pancreáticas condicionando cuadros de diabetes *de novo* después de haber padecido la enfermedad, y en pacientes diabéticos conocidos ocurre un descontrol más severo de difícil control, lo que favorece la aparición de complicaciones agudas de la diabetes, lo que habla de un pancreotrofismo viral agregado. No está clara la afectación gonadal y su persistencia, pero se ha demostrado alteración en la producción de células germinales, así como algunas alteraciones menstruales transitorias; aún en estudio repercusiones en la fertilidad pos-COVID-19.³⁰⁻³⁵

CONCLUSIONES

El tropismo multifacético del SARS-CoV-2 es diverso e impredecible, incluso superior a otros virus pandémicos conocidos,³⁶ por lo que ante un caso de COVID-19 pueden esperarse diversas manifestaciones y debemos estar a la expectativa de cualquiera de ellas para poder identificarlas de manera pronta y limitar secuelas a futuro que podrían perpetuar el síndrome pos-COVID que merma la calidad de vida de los afectados.

REFERENCIAS

1. Tyler KL. Pathogenesis | Animal viruses. *Encyclopedia of Virology* 1999; 1175-1184. doi:10.1006/rwvi.1999.0214.
2. Del Carpio-Orantes L. Zika, ¿virus neurotrópico? [Zika, a neurotropic virus?]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (4): 540-543.
3. Del Carpio-Orantes L. Dengue for apparatus and systems. *MEDtube Science* 2015; Vol. III (3): 21-24.
4. Li Yan-Chao, Bai Wan-Zhu, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 May be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
5. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología en relación con la pérdida de olfato como posible síntoma precoz de infección por COVID-19. Madrid. Publicado el 21 de marzo de 2020. Consultado en versión electrónica.
6. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
7. Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M, Martínez-Pérez-Maldonado L, Lara EL, Solís-González MA. Initial gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 in 112 patients from Veracruz (Southeastern Mexico). *Gastroenterology* 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.055>.
8. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de covid-19 [Hepatic manifestations and impact of covid-19 on the cirrhotic patient.] [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Rev Gastroenterol Mex* 2020. doi:10.1016/j.rgmx.2020.05.002.
9. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30593-X. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001.
10. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 13]. *N Engl J Med* 2020; NEJMc2011400. doi:10.1056/NEJMc2011400.
11. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98 (1): 219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
12. Centurión OA, Scavenius KE, García LB, Torales JM, Miño LM. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Crit Pathw Cardiol* 2020; 10.1097/HPC.000000000000227. doi:10.1097/HPC.000000000000227.
13. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; S0735-6757 (20): 30277-1. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
14. 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.
15. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 10.1111/bjd.19163. doi:10.1111/bjd.19163.
16. Sánchez-Velázquez A, Falkenhain D, Rivera-Díaz R. Erythema multiforme in the context of SARS-Coronavirus-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2020; S0025-7753 (20): 30267-0. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.016.
17. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145-148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
18. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Correction: Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 61. doi:10.1038/s41392-020-0159-1.
19. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv Ther* 2020; 10.1007/s12325-020-01399-7. doi:10.1007/s12325-020-01399-7.
20. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 10.1007/s00417-020-04777-7. doi:10.1007/s00417-020-04777-7.
21. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020; 10.1111/aos.14472. doi:10.1111/aos.14472.
22. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of

- patients with Coronavirus disease 2019. *Eye (Lond)* 2020; 1-4. doi:10.1038/s41433-020-0965-2.
23. Ryeane GA, Purandare NC, McAuliffe FM, Hod M, Purandare CN. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 10.1111/jog.14321. doi:10.1111/jog.14321.
 24. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, 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 (10226): 809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
 25. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99 (4): 439-442. doi:10.1111/aogs.13836.
 26. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J Pediatr*. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.052.
 27. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
 28. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395 (10237): 1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 29. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. *RMD Open* 2020; 6 (1): e001295. doi:10.1136/rmdopen-2020-001295.
 30. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537
 31. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J* 2021; 68 (2): 129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
 32. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2021; 165 (1): 1-7. doi: 10.5507/bp.2021.011.
 33. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, Alrashidi N, Fadel R, Alqahtani E, Raef H, Butt MI, Sulaiman O. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Pract* 2021; 27 (2): 83-89. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.014.
 34. Selek A, Güçlü M, Bolu ŞE. COVID-19 pandemic: what about the gonads? *Hormones* 2021; 20 (2): 259-268. doi: 10.1007/s42000-021-00277-3.
 35. Abramczyk U, Nowaczyński M, Stomczyński A, Wojnicz P, Zatyka P, Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the pancreas. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (2): 864. doi: 10.3390/ijms23020864.
 36. Del Carpio-Orantes L. Zika and novel coronavirus 2019 (2019-nCoV): Pandemic viruses sharing similarities. *Arch Clin Infect Dis* 2020; 15 (3): e103011.

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.

La tuberculosis pulmonar. Aspectos históricos

Lung tuberculosis. Historical aspects.

Rolando Neri-Vela,^{1,2} Raúl Carrillo-Esper^{1,3} Ericka X Medina-González⁴

Resumen

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas. Ha sido un flagelo de la humanidad durante su historia. La tuberculosis y *Mycobacterium tuberculosis* han condicionado la muerte de más seres humanos que cualquier otra enfermedad infecciosa. El complejo de *Mycobacterium tuberculosis* emergió como patógeno en África y de ahí se diseminó a todo el planeta hace aproximadamente 70,000 a 100,000 años. Los ejemplos más antiguos de tuberculosis espinal, descubiertos en fósiles, datan de hace 8000 años. En el siglo XVIII la tuberculosis recibió el sobrenombre de “*Capitán entre estos hombres de muerte*”. En su contexto histórico la tuberculosis se caracteriza por la evolución del empirismo a la ciencia. El objetivo de este trabajo es describir aspectos relevantes de la historia de la tuberculosis.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; enfermedad infecciosa.

Abstract

Tuberculosis is one of the oldest diseases. It has plagued humankind throughout know history. Tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* may have killed more people than other infectious disease. *Mycobacterium tuberculosis* complex have emerged as a pathogen in Africa. It then may have colonized the world 70,000-100,000 years ago. The oldest examples of spinal tuberculosis, in form of fossil bones, date back about 8000 years ago. In the 18th century Tuberculosis earned the sobriquet “*Captain among these men of death*”. The historical context of the history of tuberculosis is characterized by the evolution of empiricism to science. The aim of this paper is to report relevant aspects related to the history of tuberculosis.

KEYWORDS: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Infectious disease.

¹ Academia Nacional de Medicina de México.

² Comisión de Estudios Históricos, Escuela Médico Militar, México.

³ Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

⁴ Escuela Médico Naval, México.

Recibido: 21 de febrero 2020

Aceptado: 10 de marzo 2021

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper
raulcarrilloesper@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Neri-Vela R, Carrillo-Esper R, Medina-González EX. La tuberculosis pulmonar. Aspectos históricos. Med Int Méx 2023; 39 (1): 114-126.

A lo largo de la historia de la humanidad las enfermedades han estado presentes y una de las más antiguas es la tuberculosis.

En el *Huang Ti Nei-Ching*, escrito en el tercer milenio antes de Cristo, se describe la tuberculosis. Análisis de huesos procedentes de la época de la dinastía Shang (1650-1027 aC) han revelado indicios de lepra, tifo y tuberculosis. En el Alto Egipto se hallaron, en una momia, alteraciones tuberculosas de la columna vertebral. Grafton Elliot Smith y Marc Armand Buffer, anatomistas, observaron que el centro de la primera vértebra lumbar y de las tres o cuatro vértebras dorsales inferiores mostraba las características típicas del mal de Pott.^a

Referente a los textos antiguos, el *Yajurveda* contiene uno de los tratamientos más antiguos de la tuberculosis, consistente en baños de agua templada y duchas, si la fiebre no era alta, seguidos de unguentos de aceite de sésamo. En el siglo X aC ya se recomendaban paseos y se dejaba entrever que las “curas de altitud” podían resultar beneficiosas. Se prescribía moderación en las comidas, pero se permitían la carne y las verduras. Contra la tos se daba leche con miel o pimienta, cítricos y purgantes.

En la China antigua se recetaban remedios tales como infusiones de fáfara, raíces de ginseng, comino, hojas de tuya, cardamomo, violetas y azufaija, mezclado todo ello con opio, cuerno de ciervo molido, arsénico y fosfatos.^b

En el *Talmud* se dice:

“Contra las hemorragias del pulmón se toman siete puñados de acelgas cortadas, siete puñados de puerros picados, cinco puñados de azufaijas,

tres puñados de lentejas, un puñado de comino y un puñado de chabla y se rellena con ello la tripa de un animal primogénito; hay que comer esto y tomar después cerveza fuerte.”^c

En Grecia se recomendaban baños de agua templada y abluciones calientes, pero no en la cabeza. Si existiese fiebre deberían evitarse los baños; se desaconsejaban a los tuberculosos las relaciones sexuales. Se advertían las curas con vino tinto o blanco, leche mezclada con hidromiel y en ocasiones, sangre de animales. Hipócrates preconizaba la hidroterapia y la asistencia psíquica.^d

Dentro del *Corpus hipocraticum*, en *Sobre los aires, aguas y lugares*, se dice que si el verano era seco y con viento del Norte, y el otoño lluvioso y con viento del Sur, era natural que, para el invierno, se dieran cefalalgias y esfacelos del cerebro, y además, tos, ronquera y coriza, y en algunas personas, tisis.^e

En la antigua Roma se preparaban medicamentos mezclando higos, hisopo, menta, lúpulo y semillas de azucena. Contra los accesos de tos se usaba la trementina y contra la hemoptisis el vinagre. Se hacía uso de uvas, bicarbonato, arsénico, cobre y gálbano, así como de ventosas.^f

La ptisis fue definida por Galeno como una ulceración de los pulmones, el pecho o la garganta, acompañada de tos, fiebres ligeras y pesantez del cuerpo debido al pus. Observaba que esto podría deberse al escape de la sangre dentro de los pulmones o entre los pulmones y el pecho, y su putrefacción.

³ Idem.

⁴ Idem, p. 191.

⁵ Tratados hipocráticos. II. Biblioteca clásica Gredos, 90. Editorial Gredos. Madrid, 1997: 63.

⁶ Idem.

¹ Schreiber, Werner y Mathys, Friedrich Kart. *Infectio. Historia de las enfermedades infecciosas*. Ediciones Roche. F. Hoffmann-La Roche & Cía., SA Basilea, Suiza, 1987: 181.

² Idem, p. 190-191.

Galeno agregaba que Hipócrates pensaba que esto era producido por un humor nocivo que fluía de la cabeza a la garganta y los pulmones.

Galeno preconizaba que era una enfermedad debida a la desnutrición.

En el siglo II dC Areteo decía que si de un absceso del pulmón o de una tos resuelta, o al escupir sangre, el pus podía desarrollarse dentro y el paciente podría escupirlo, la enfermedad era llamada *pyë* y *phthisis*. Pero si el pecho o una costilla supuraba y el pus se desarrollaba en el pulmón era llamado *empyë*. Si el pulmón era consumido por el pasaje del pus y se formaba un absceso, era llamado *phthoë*.^g

La medicina árabe y la Escuela de Salerno usaban, además de lo ya dicho, baños de leche y medicamentos preparados con piñas, opio, arsénico, azufre, mirra, vulpino y bálsamo de la Meca (opobálsamo).^h

Santa Hildegarda de Bingen, en el siglo XII, escribió que debían añadirse a los medicamentos para mejorar su sabor mezclas en polvo a base de aspidistra, comino, nuez moscada, manzanilla, así como hierbas aromáticas. Recomendaba a los enfermos no salir con tiempo húmedo y niebla.ⁱ

Durante toda la Edad Media la ciencia médica se rigió por la ley de las semejanzas, prescribiendo cocimiento de pulmonaria contra las neuropatías, completando la terapia con sangrías y enemas.

Un médico andalusí, Abu-l-Walid Ibn Rusd (Averroes), compuso su *Kitab al-Kulliyat fil-tibb*

(*Libro de las generalidades de la medicina*), que se basa en la medicina griega, iniciada en los tratados hipocráticos y consolidada después por Galeno, a la que Averroes incorpora los progresos indudables de los grandes médicos árabes, entre quienes destacan el iraní al-Razi y el andalusí Avenzoar.

El libro en cuestión fue traducido al latín en el siglo XIII con el título *Colliget*, influyendo considerablemente en el Medioevo latino y en el Renacimiento.

Averroes, al tratar acerca de la conformación del pulmón, dice:

“Su caña comienza en el extremo posterior de la boca, como hemos explicado, llega hasta debajo de la clavícula y se divide en dos ramas, cada una de las cuales se divide en muchas más que se entrelazan y cuyas zonas anejas están rellenas por la carne de los pulmones. En conjunto, esta caña que se ramifica, las venas que hay bajo ella y la carne que llena sus alrededores forman el cuerpo del pulmón.

La mitad del pulmón está en la parte derecha de la cavidad del cuerpo y la otra mitad en la parte izquierda.

En cuanto a la caña, está constituida por cartílagos en forma de círculo, si bien no son círculos completos, sino que lo son en una tercera parte, pues sus dos extremos se unen por una membrana que no discurre en línea recta. Estos anillos se unen entre sí por una envoltura blanda y fibrosa, mientras que los anillos son duros y cartilagosos. La parte convexa de ellos está orientada hacia el exterior del cuerpo y puede tocarse con la mano, mientras que su lado recto está adherido al esófago.

Si te imaginas dos tubos de caña, divides uno de ellos en tres partes. Si pegas dos partes con

^g Stanley Pease, A. Some remarks on the diagnosis and treatment of tuberculosis in Antiquity. *Isis* 1940; 84 (XXXI, 2): 380-393.

^h Tratados, p. 192.

ⁱ Stanley, op. cit.

lo restante mediante un papel y la unes al otro tubo, juntándolos por el lugar en que está el papel, podrás observar cuál es la conformación de las cañas del pulmón y del esófago.”^j

Recordemos que en la cultura islámica, por razones religiosas, estaba prohibida la disección de cuerpos humanos, por lo que la anatomía conocida por los sabios musulmanes era la que estaba en los textos hipocrático-galénicos.

De acuerdo con aquellas ideas, había ciento siete músculos que realizaban los movimientos del pecho, tanto para contraerlo como para dilatarlo.^k

Sobre los signos de las enfermedades del pulmón, se decía que en él se producían enfermedades tanto generales como específicas. Entre las primeras había inflamaciones, úlceras y solución de continuidad, y entre las segundas, tos y disnea. Se conocían como síntomas de la inflamación la disnea intensa, la fiebre perseverante por la proximidad del pulmón con el corazón, la sensación de pesadez en el pecho, y los signos del exceso de sangre, porque la inflamación que generalmente solía formarse en el pulmón era sanguínea.^l

El dolor no era un signo indicativo de la inflamación del pulmón, pues era un órgano insensible.^m

El síntoma de la solución de continuidad pulmonar era la sangre roja y arterial, que saldría de una vez y en abundancia, y por causa extrínseca, como un catarro o un golpe en el pecho. El esputo señalaba

inflamación del pulmón (si se expectoraba al toser) si le acompañaban los síntomas precedentes, aunque pudiera proceder de las inflamaciones que se formaban en la membrana que recubría las costillas. Un síntoma favorable de la inflamación pulmonar era el esputo de tonalidad blanca y uniforme que salía fácilmente, y el síntoma era malo cuando el esputo mostraba el color de uno de los humores, en particular el negro, seguido del amarillo y el rojo. El esputo que Hipócrates llamaba “circular” era también un mal síntoma para las enfermedades pulmonares, al indicar que la humedad natural se había extinguido.ⁿ

Las ideas de la medicina hipocrática y galénica pervivieron por muchísimos siglos en la enseñanza y la práctica de nuestra disciplina, por lo que al llegar la Edad Media, muchos autores repitieron el mismo pensamiento, y uno de ellos, Bernardo de Gordonio, en el siglo XIV, dio a conocer su *Lilio de Medicina*, escrito entre 1303 y 1305, que en su Libro IV trata de las enfermedades del aparato respiratorio.

En cuanto a la tisis o tísica, Bernardo de Gordonio decía que era una llaga del pulmón acompañada de consunción de todo el cuerpo.^o

Podía haber cinco causas diferentes de tisis. La primera, todo aquello que ulceraba el pulmón, y por eso la materia reumática que corría de la cabeza podía ser causa, ya fuera sanguínea, ya aguda, colérica, corrosiva o flemática salada.

La segunda podía ser una apostema de la boca, que se rompía, iba al pecho y no se limpiaba bien.

La tercera razón podía ser la retención de la menstruación y de las almorranas, cuyo vapor corrupto iba al pulmón.

^j Averroes. El libro de las generalidades de la medicina. Traducción de María de la Concepción Vázquez de Benito y Camilo Álvarez Morales. Madrid: Editorial Trotta, 2003: 61-62.

^k Idem, p. 103.

^l Idem, p. 238.

^m Idem, p. 239.

ⁿ Ibidem.

^o Gordonio, Bernardo de. *Lilio de Medicina*, tomo II. Estudio y edición de Brian Dutton y Ma. Nieves Sánchez. Madrid: Arco/Libros, SL, 1993: 866.

Un cuarto punto podían ser enfermedades situadas debajo del tórax cuando no se limpiaban bien, como dolor de costado, peripleumonía, escupir sangre, materia acumulada en el pecho.

La quinta causa podía ser mucha calentura en la parte de fuera y frialdad que rompía las venas, caída, herida, aire ventoso y estancia prolongada en las cuevas de las minas, estar cerca de los hornos donde se fundían los metales, trabajar con azogue o semejantes y todo aquello que oprimía y dañaba el pecho o el pulmón, como el aire del otoño.^p

En cuanto al pronóstico de la tisis, De Gordonio menciona a Avicena, quien aseveraba que si aparecía una postilla sobre las espaldas del enfermo, moriría en siete días.^q

Para la cura de la tuberculosis recomendaba la sangría, la purga, dieta y medicina. Decía que el máximo alimento era la leche, y la de la mujer era la mejor, después lo era la de la asna y luego la de las cabras. La leche, para los tísicos, era alimento, bebida y medicina.^r

En esos momentos se pensaba que los asmáticos muchas veces eran tísicos y débiles y a veces delgados, por lo que se temía a los laxantes y los vomitivos. El último remedio al que se recurría era la cauterización en medio del pecho.^s

En cuanto al pronóstico, Bernardo de Gordonio afirmaba que en toda enfermedad material del pecho si el paciente no podía escupir o si escupía y de pronto se detenía permaneciendo grave, era señal mortal, aunque la materia estuviera digerida porque podía ahogar; la deposición

apresurada y fluida era mala. La orina muy fluida o espesa, pálida, verde y negra era señal mortal, así como si el pulso era débil.^t

Al llegar el siglo XVI, el conocimiento de la anatomía humana, que no había sufrido cambios desde la Antigüedad, va a sentir el influjo de grandes personalidades médicas, como lo fue Andrés Vesalio, quien dio a conocer su *De humani corporis fabrica*, texto ilustrado profusamente por Esteban van Kalkar, y en el que ya no se interpreta la composición de cuerpos de cerdos, monos u otros animales, sino la del ser humano. Con este libro, la comprensión de la anatomía del aparato respiratorio va a ampliarse, así como su funcionamiento.

Vesalio había sido profesor de anatomía en la Universidad de Padua, y su sucesor fue Mateo Realdo Colombo, quien además de enseñar esta disciplina a Miguel Ángel, amplió sus estudios practicando la vivisección en perros. En su libro *De re anatomica*, Realdo Colombo propuso la teoría de que la sangre se oxigena en los pulmones, y demostró que no hay orificios en el tabique que divide las dos mitades del corazón.^u

Antes, ya Miguel Servet, teólogo y médico español, se preguntaba si la sangre pasaba de las arterias a las venas de los pulmones.

Otro investigador, también de Padua, fue Girolamo Fabricio, conocido como Fabricius ab Aquapendente, cuyo principal descubrimiento fue el de las válvulas venosas, gracias a las cuales la sangre retorna incluso desde partes del cuerpo situadas por debajo del corazón, lo que inspiraría a William Harvey la solución al problema de la circulación de la sangre.

^p Ibid, p. 866-867.

^q Ibid, p. 871.

^r Ibid, p. 872-874.

^s Idem, p. 921.

^t Idem, p. 935.

^u Haeger, Knut. Historia de la cirugía. Edición mexicana. Corporativo Intermédica SA de CV México, 1999: 117.

En el siglo XVI Montano de Pavía señalaba que “la gente se vuelve tísica por caminar descalza y pisar los esputos de los enfermos”.^v

En el caso de la tuberculosis, hasta el siglo XVII no se conoció la anatomía patológica de la enfermedad. El médico francés Sylvius Deleboe descubrió en una autopsia unas formaciones nodulares, a las que llamó “tubérculos”, encontrando estos tubérculos no solo en los pulmones, sino también en los intestinos. Comprobó que la estructura estrumosa o escrofulosa era particularmente dura, visible y palpable en el cuello.

Pocos años después de este hallazgo, Richard Morton, de Inglaterra, describió dieciséis formas de tuberculosis, término introducido por Johann Lukas Schönlein en 1832.^w

Para el diagnóstico de la tuberculosis fue de gran importancia la aportación de René Hyacinthe Laennec, médico jefe del Hôpital Necker de París desde 1816, y especialista en enfermedades del tórax, con la invención del pectoriloquio, llamado después estetoscopio. En 1819 apareció su libro *De l'auscultation médiate*, en el que recogió sus experiencias sobre la auscultación de enfermos pulmonares y cardiacos. Seis años más tarde murió también víctima de la tisis.^x

Leopold Auenbrugger, con la percusión, marcará otro momento importante en el estudio de las enfermedades del tórax.

En 1880 Koch había sido llamado por el gobierno alemán para hacerse cargo de un laboratorio en el Departamento Imperial de Sanidad, con dos ayudantes a sus órdenes, Loeffler y Gaffky. A

partir de entonces y después de los estudios de Von Pircket, quien había establecido las bases para el conocimiento de la alergia, se multiplicaron las investigaciones que culminaron con el descubrimiento de la tuberculina por Koch, y con la elaboración de la vacuna BCG por Calmette y Guerin. A partir de la Segunda Guerra Mundial los descubrimientos en materia de tuberculosis fueron extraordinarios, y los procedimientos para tratarla fueron muy variados; sin embargo, desde los antiguos intentos quirúrgicos por colapsar y extirpar las lesiones de los pulmones tuberculosos hasta el descubrimiento de la estreptomina por Waksman, Schatz y Bugie en 1944, realmente poco se había logrado en el control de este padecimiento.^y

El 24 de marzo de 1882 en la Sociedad de Fisiología de Berlín Roberto Koch leyó su trabajo acerca del germen productor de la tuberculosis. Su esposa, Emma Frantz, le había regalado por su cumpleaños un microscopio, con lo que pudo ampliar sus investigaciones.

En marzo de 1882, en el Instituto de Fisiología de Berlín, Robert Koch mostró el bacilo que lleva su nombre. Los delgados bacilos tuberculosos procedentes de enfermos podían verse fácilmente al microscopio, gracias a la coloración desarrollada por él, quedando así demostrado que la tisis no era una enfermedad hereditaria, sino adquirida por una infección; Koch recibió el premio Nobel por este descubrimiento y el de la tuberculina un año después.^{z, aa}

Durante el siglo XIX, entre las medidas terapéuticas para la curación de la tuberculosis figuraban las curas de altitud, preconizadas por primera vez por Florencia Nightingale. El

^v Valdez Ochoa, S. Con motivo del centenario del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis. Rev Méd IMSS (Méx) 1982; 20: 233.

^w Schreiber, op. cit., p. 183-186.

^x Idem, p. 186-187.

^y Idem.

^z Idem, p. 188-189.

^{aa} Koch, Roberto. Etiología de la tuberculosis. Sal Pub Méx 1982; 3: 241-257.

alemán Herman Brehmer inauguró en 1854 un sanatorio para tuberculosos con fisioterapia y medidas dietéticas, que sirvió de modelo a otros establecimientos. Los baños de sol y aire, las curas de reposo en cama y la ergoterapia con los pacientes acostados entraron a formar parte de los métodos terapéuticos de los sanatorios de Niza, Leysin y Davos.^{ab}

Sin embargo, no pudo impedirse la diseminación de la enfermedad, aunque la mortalidad disminuyó notablemente en los países desarrollados. El aislamiento de los pacientes con tuberculosis activa era una forma usada para impedir el contagio; sin embargo, se observó que *Mycobacterium tuberculosis*, que no es resistente al calor ni a los rayos ultravioleta, podía hallarse en las aguas a kilómetros de distancia del sanatorio.^{ac}

Al final del siglo XIX se inició una nueva era contra la tisis, con la exacta detección de las cavernas pulmonares gracias a la introducción en la medicina de los rayos X, por Karl Wilhelm Roentgen.

Carlo Forlanini ideó el neumotórax, utilizado por vez primera en 1895, cerrando las cavidades pulmonares y reduciendo así la diseminación del bacilo. Al inmovilizar al pulmón, la linfa fluía más lentamente, disminuyendo de esta forma la dispersión de bacilos y toxinas. Se inyectaba aire filtrado u oxígeno o una mezcla de ácido carbónico y nitrógeno. Según el grado de absorción, el neumotórax debía renovarse cada dos o tres días. Esta terapia duraba de uno a dos años. Si las cavernas no curaban con la costectomía, se intentaba cerrarlas por medio de la inyección de aceite (oleotórax). La terapéutica irritante recomendada por Roberto Koch consistente en la administración de tuberculina vieja, antígenos parciales y protionamida no siempre dio los

resultados esperados. Tampoco se conseguía la tan deseada curación inhalando sustancias antisépticas, como creosota, rojo tripano, azul tripano o incluso compuestos de oro y cobre.^{ad}

En el siglo XIX la industrialización y el hacinamiento en las grandes ciudades agravaron las tasas de morbilidad y mortalidad por tuberculosis.

Gracias a la introducción de la estreptomina, en 1943, por Selman Abraham Waksman, de la Universidad de New Brunswick, se logró combatir eficazmente al bacilo tuberculoso; debido a este descubrimiento, Waksman fue galardonado con el premio Nobel.

La cirugía de tórax ha tenido, al través de los años, un desarrollo extraordinario.

En 1499 Rolando cortó parte de un pulmón que asomaba por una hernia de la pared torácica.

En 1823 Milton Anthony operó a un joven que tenía una formación torácica llena de pus, unida a una gran porción del pulmón, sobreviviendo el paciente a este hecho, que fue cosa extraordinaria, pues aún no había el conocimiento de la anestesia, ni de la asepsia y antisepsia.

A finales del siglo XIX en Alemania se empezaron a hacer experimentos en animales; tal es el caso de Block, que había comprobado en Danzig que los pulmones del conejo podían extirparse parcialmente, y para saber si lo mismo ocurriría en el hombre, operó a su primo, quien padecía tuberculosis pulmonar. Al cortar los vértices, el paciente falleció, para después suicidarse Block. Themistocles Gluck tuvo mejor fortuna, y resecó con éxito los pulmones de perros y conejos.^{ae}

^{ab} Schriber, op. cit., p. 189.

^{ac} Idem, p. 189-190.

^{ad} Idem.

^{ae} Haeger, op. cit., p. 252.

El mérito de haber iniciado la cirugía torácica corresponde a Ernst Ferdinand Sauerbruch, quien había trabajado en el Instituto Patológico de Berlín, estudiando lesiones intestinales experimentales.

En ese Instituto, el profesor Langerhans, célebre investigador del páncreas, notó la capacidad de Sauerbruch. Así, se convirtió en ayudante de Jan Mikulicz-Radecki, quien tenía el hábito de ignorar a los recién llegados de inferior categoría durante semanas.

Sauerbruch decidió resolver el colapso que los pulmones sufrían durante las operaciones del tórax. Repitió los experimentos de exposición de la cavidad pleural realizados por fisiólogos y cirujanos, y descubrió que su pesimismo estaba justificado. A continuación, encerró el pecho del animal estudiado en una caja estanca sometida a una presión de 10 mmHg, sirviéndose de unos guantes que había montado a los lados de la caja, operando al animal mientras éste respiraba. Era una técnica incómoda y tosca, pero el principio era claro. Mikulicz se negó a creer su informe, y a duras penas logró convencerle de que presenciara una demostración. Por desgracia, el aparato sufrió una pérdida accidental y el animal falleció por colapso pulmonar. Enfurecido por la pérdida de tiempo, el profesor expulsó a Sauerbruch de la clínica.^{af}

En 1904 Sauerbruch construyó una cámara de baja presión de 14 metros cúbicos, suficiente para albergar al paciente, la mesa de operaciones y el equipo quirúrgico, presentando en abril los resultados. Mikulicz se retractó, le felicitó y debatió sobre el futuro de la cirugía torácica, sin descartar las operaciones de corazón.

Sauerbruch utilizó la cámara de baja presión para acumular experiencia. Antes de que publi-

case sus resultados, ya se habían hecho algunas sugerencias en el sentido de aumentar la presión intrapulmonar, en lugar de reducir la externa. La solución era introducir aire a través de un tubo hermético conectado a la tráquea y a una máquina de anestesia en circuito cerrado.^{ag}

Sauerbruch fue catedrático y médico jefe del Hospital de la Caridad de Berlín. No intervino en política, pero permitió que los nazis lo utilizaran en su propaganda.^{ah}

En el campo quirúrgico que se evolucionó más fue en el tratamiento de la tuberculosis. Ya se mencionó con anterioridad a Carlo Forlanini, que había ideado la técnica del neumotórax, pero que era inútil cuando el pulmón mostraba zonas enfermas extensas adheridas a la pared torácica, así que se propusieron dos técnicas.

La finalidad de la primera era colocar en descanso la zona cavernosa, tal como pretendía Forlanini, y para ello se resecaban las costillas que fuesen necesarias, medida que ni siquiera exigía abrir la cavidad pleural. Esta toracoplastia ya la había intentado, entre otros, el finlandés Jacob August Estlander. Gracias a la cámara de baja presión y a la respiración forzada se podía hacer aún más. Paul Leopold Friedrich practicó en 1907 una intervención radical de este tipo, que Sauerbruch perfeccionó y repitió cientos de veces. Nuevos adelantos fueron introducidos por Gravesen en Dinamarca, Edvard Isak Bull en Noruega y Einar Key en Suecia.^{ai}

El segundo método, aún más radical, consistía en la extirpación total o parcial del pulmón. Pese a muchas opiniones en contra –ya que se temía re-

^{af} Ibidem.

^{ag} Ibidem.

^{ah} Ibidem.

^{ai} Idem, p. 253.

activar así una tuberculosis latente— Freedlander, de Cleveland, practicó en 1935 una lobectomía.^{aj}

Otro de los adelantos en la neumología fue el del médico sueco Hans Christian Jacobaeus, quien en 1911 construyó un toracoscopio para examinar la cavidad pleural, usándolo en el tratamiento de la tuberculosis, para liberar las adherencias pulmonares. Más tarde se fabricó un broncoscopio para diagnosticar y tratar tumores bronquiales y pulmonares. El sueco Eric Carlens desarrolló la técnica mediastinoscópica, usada para investigar el cáncer del pulmón.^{ak}

En 1899 la Asociación Médica Americana (AMA) designó un comité que reportara acerca de la naturaleza de la tuberculosis, los medios de control, la educación pública y la conveniencia de establecer sanatorios nacionales y estatales.^{al}

En 1912 la AMA aprobó un reporte acerca de los métodos normativos para la prevención y el control de la tuberculosis.^{am}

En 1943, el primer agente antituberculoso efectivo, la estreptomycin, fue aislado en el laboratorio de Selman Abraham Waksman, en la Universidad Rutgers; de tal forma que en noviembre de 1944 un paciente tuberculoso la recibió y fue declarado libre de la enfermedad.^{an} Ese mismo año, dos nuevos agentes antituberculosos, la tiocetazona y el ácido paraaminosalicílico llegaron al mercado. En 1951 la hidrazida del ácido isonicotínico fue probada en el Sea View Hospital, para ser usada posteriormente en forma

amplia. A la isoniazida le siguió el desarrollo de la pirazinamida, en 1952, la cicloserina también en 1952, la etionamida en 1956, la rifampicina en 1957 y el etambutol en 1962.^{ao}

En los últimos años, a través de una serie de ensayos en varios países, auspiciados por el British Medical Research Council, se ha recomendado un régimen con cuatro fármacos para pacientes recién diagnosticados.^{ap}

Uno de los grandes retos en la actualidad ha sido la resistencia a los fármacos, y últimamente, el problema de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En México, los aspectos en el conocimiento de las enfermedades respiratorias no se estudiaron en profundidad por muchos años, sino hasta ya entrado el siglo XX.

Para Raúl Cicero, puede decirse que el primer trabajo científico sobre neumología fue el de León Coindet, médico del ejército expedicionario que apoyó a Maximiliano de Habsburgo en 1864, en el que se hace un estudio acerca de las variaciones de la frecuencia respiratoria en la altitud.^{aq}

En la Ciudad de México apareció el servicio médico llamado “observación y tratamiento de la tuberculosis”, fundado en 1891 por Eduardo Liceaga, en el Hospital de Maternidad e Infancia.

^{aj} Idem.

^{ak} Idem, p. 272.

^{al} American Medical Association. *Caring for the Country. A history and celebration of the first 150 years of the American Medical Association.* Chicago, 1997: 160.

^{am} Idem, p. 161.

^{an} Daniel TM. *Captain of death: the story of tuberculosis.* Rochester, NY. University of Rochester Press, 1977: 80-1.

^{ao} Keshavjee, S, et al. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med* 2012; 367 (10): 931-936.

^{ap} Idem.

^{aq} Cicero Sabido, Raúl. La Neumología. En: Aréchiga, Hugo/ Somolinos, Juan (compiladores). *Contribuciones mexicanas al conocimiento médico.* Biblioteca de la Salud. Secretaría de Salud. Academia Nacional de Medicina. Academia de la Investigación Científica. Fondo de Cultura Económica. México, 1993: 385.

Liceaga, jefe del Departamento de Salubridad Pública, el 18 de diciembre de 1918 manifestó la importancia que tenía en la salud de la población la tuberculosis, llamada la “peste blanca”. Organizó la Asociación Nacional Mexicana contra la Tuberculosis y ese mismo año creó el primer dispensario antituberculoso Fernando Altamirano, ubicado en la calle de Tolsá número 48, abriendo sus puertas el 6 de septiembre.

Desde mediados del decenio de 1920, Ignacio Chávez Sánchez en el Hospital General, en la Ciudad de México, advirtió la necesidad de disponer de profesionales destinados a diagnosticar y tratar la tisis, apareciendo entonces el trabajo de Alfonso Pruneda titulado *La tuberculosis pulmonar incipiente*.^{ar} Al inaugurarse este Hospital, en 1905, el doctor MG de la Vega fue el encargado del servicio para tuberculosos.

El 6 de junio de 1926 se inauguró en la calle de San Fernando, en Tlalpan, el hospital para tuberculosos de los Ferrocarriles Nacionales.

En 1929 se fundaron cuatro dispensarios para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, en la Ciudad de México: el Fernando Altamirano, que se ubicó en la calle José Joaquín Herrera, de la colonia San Rafael; el Ángel Hidalgo, en Santa Julia; el Manuel Carmona y Valle, en Peralvillo, y el José Terrés, en la colonia Doctores. Posteriormente se construyó el Dispensario Central, después denominado Clínica Central de Tórax, en la calle de Cedro número 4, en Santa María la Ribera.^{as}

Por aquellos años ya existían en el Hospital General de México tres pabellones para enfermos tuberculosos, dos para hombres y uno para mujeres, conocidos como las Islas Marías. En 1928 Ismael Cosío Villegas se hizo cargo de ellos, hasta 1936, cuando se inauguró el sanato-

rio de Huipulco, donde trabajaron asiduamente hombres como Alejandro Berges, Aniceto del Río, José Luis Gómez Pimienta, Alejandro Celis, Gastón Madrid y Octavio Bandala.^{at}

Donato G Alarcón, uno de los grandes médicos mexicanos del siglo XX, acudió a Estados Unidos para estudiar la tuberculosis en varios hospitales y a su retorno a México inició la práctica de la cirugía torácica en los pabellones de tuberculosis del Hospital General. Por tanto, los dos médicos fundadores de la fisiología en México son Ismael Cosío Villegas y Donato G Alarcón.^{au}

En 1930, el Departamento de Salubridad Pública creó un plan detallado de la Campaña contra la Tuberculosis, a cargo de Manuel Gea González. El 28 de marzo de 1940 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la creación del Comité Nacional de Lucha contra la Tuberculosis, que más tarde propondría el timbre antituberculoso, sin valor postal y que proporcionó fondos económicos.^{av}

En 1955 Alejandro Celis y Raúl Cicero realizaron estudios sobre patología de las arterias pulmonares en la tuberculosis y su correlación con las imágenes angioneumográficas, trabajo continuado por nuevas contribuciones por Cicero y H del Castillo. Sus aportaciones en angiografía segmentaria pulmonar, que demostraron arterias permeables sin circulación, son citadas en la bibliografía internacional.^{aw}

Más tarde el propio Celis y sus colaboradores iniciaron la linfografía cardíaca, y después Octavio Rivero Serrano publicó la anatomía radiológica de los linfáticos del diafragma.^{ax}

^{ar} Idem, p. 405.

^{as} Idem, p. 406.

^{at} Ibidem.

^{au} Ibidem.

^{av} Ibidem.

^{aw} Idem.

^{ax} Idem, p. 387.

Otra línea fue la de Cicero y Cardoso en el campo de la angiografía selectiva de las arterias bronquiales, con lo que lograron demostrar los cortocircuitos entre las arterias bronquiales y pulmonares en casos de tuberculosis cavitaria.^{ay}

Durante estos años el grupo del Hospital General de México continuó investigando acerca de la inmunología de la tuberculosis, particularmente el estudio del factor inhibidor de la migración de macrófagos, apoyados por Clara Gorodezky y Alejandro Escobar, del Instituto Nacional de Enfermedades Tropicales, particularmente en el alcoholico tuberculoso y su perfil inmunológico. En este campo, Rojas y Estrada-Parra estudiaron los anticuerpos antimicobacteria en la tuberculosis en el Instituto Politécnico Nacional.^{az}

Al ser la tuberculosis un padecimiento que aún no ha podido erradicarse, los programas de prevención y tratamiento cobran gran importancia. Ya Reux había escrito, en 1927, los tres avances fundamentales en el conocimiento de este mal: Laennec proclamando su unidad como enfermedad, Villemin que demuestra su transmisibilidad y Koch que descubre e identifica su agente patogénico.

Hechos de gran importancia sucedidos durante el siglo XX, y de gran repercusión en México, se sucedieron sin cesar.

Se aplica la roentgenfotografía, ideada por el brasileño Manoel de Abreu, llamada también abreografía o fotofluorografía, y en 1921 Calmette y Guérin, del Instituto Pasteur de Lille, en Francia, dieron a conocer la vacuna que se conocería como BCG, en la que habían trabajado de 1908 a 1912, y Weill Hallé, en París, la aplicó por primera vez a un niño, utilizando la vía oral. En junio de 1924 se presentó en la Academia

de Medicina de Francia el trabajo *Ensayo de inmunización contra la infección tuberculosa*, por Albert Calmette y Émile Guérin. Wallgreen introdujo en Suecia la vacunación intradérmica en 1927, y desde 1945 se ha aplicado desde el nacimiento de los niños.^{ba}

En México se inició en 1949 la producción de vacuna BCG líquida para administración oral, y a partir del decenio de 1960 se implementó la producción de vacuna liofilizada y su aplicación intradérmica.^{bb}

La cirugía torácica en el México de inicios del siglo XX fue intentada por Javier Ibarra, Darío Fernández, Julián González Méndez, Rafael Vargas Otero, Manuel Godoy, Clemente Robles y Fernando Valdés-Villarreal.

El doctor Ismael Cosío Villegas y el arquitecto José Villagrán García presentaron en el IX Congreso Médico Nacional, en Guadalajara, el 5 de diciembre de 1930, su ponencia *Algunas consideraciones acerca del Sanatorio Antituberculoso de Huipulco*.^{bc}

En 1933, siendo director de la Escuela Nacional de Medicina el Dr. Ignacio Chávez Sánchez, la cátedra de Tisiología se independizó, quedando a cargo de Cosío Villegas, con la participación de Donato G Alarcón en cirugía de tórax en el Hospital General de México.^{bd}

Para el 15 de marzo de 1939 se formalizó la constitución de la Sociedad Mexicana de estudios sobre Tuberculosis, a la que poco después

^{ba} Castillo Nava, Javier. Neumología. En: Méndez Oteo, Francisco. Historia gráfica de la medicina mexicana del siglo XX. Cuarta edición. Méndez Editores. México, 2006: 404.

^{bb} Ibidem.

^{bc} Ibidem.

^{bd} Idem.

^{ay} Ibidem.

^{az} Idem, p. 389.

se le añadió “y Enfermedades del Aparato Respiratorio”, para que también se incluyeran otros padecimientos como la silicosis. Algunos de sus fundadores fueron Ismael Cosío Villegas, Donato G Alarcón, Alejandro Celis Salazar, Miguel Jiménez, Fernando Rébora Gutiérrez, Octavio Bandala, Ermilo Esquivel Medina, Jesús Benítez y Arcadio Lozano Rocha, entre otros. Casi al mismo tiempo nació la revista *Estudios sobre Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio*, en el mismo 1939,^{be} abriendo el campo a otros males como bronquitis, enfisema, bronquiectasias, etcétera.

Durante gran parte de los inicios del siglo XX la cirugía torácica era casi exclusiva para tratar la tuberculosis, pero pronto amplió sus horizontes, abarcando padecimientos como las bronquiectasias, el cáncer o la enfermedad pleural, así como la cirugía cardiovascular.

En 1960 la Sociedad antes mencionada cambió su nombre, para denominarse Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, y su revista se llamaría *Neumología y Cirugía de Tórax*.

La construcción del Sanatorio de Huipulco, en Tlalpan, se debió, en gran parte, al apoyo de Gastón Melo, Manuel F Madrazo, Abraham Ayala González, Aquilino Villanueva, Fernando Rueda Magro, Ignacio González Guzmán y Alejandro S Berges. La reglamentación y organización técnica le fueron encomendadas a Donato G Alarcón.^{bf} Así, en marzo de 1935 el doctor Alarcón fue nombrado primer director del Sanatorio para Tuberculosos de la Beneficencia Pública en Huipulco.

En 1941 Donato G Alarcón invitó a Leo Eloesser, cirujano de tórax, y a William B Neff, anestesió-

logo, que trajeron novedades técnicas que se aplicaron en México.^{bg}

En 1942 Ismael Cosío Villegas fue nombrado jefe de la Campaña y del Comité Nacional de Lucha contra la Tuberculosis. En esta época, en 1945, Ermilo Esquivel Medina destacó por sus aportes a la rehabilitación del enfermo tuberculoso después de su egreso hospitalario.^{bh}

En agosto de 1943 Alejandro Celis dejó el Sanatorio de Huipulco, para incorporarse al Hospital General de México como jefe del Pabellón 26 para enfermos tuberculosos, abriendo nuevos campos de exploración pulmonar, proyectando la radiología, broncografía, broncoscopia, angiografía y linfografía.^{bi}

El doctor Alejandro Celis escribió un trabajo clásico en México, *La patología de la pobreza*, en donde decía que las enfermedades fundamentales del pueblo mexicano eran el hambre y la tuberculosis.

En la esquina de la calzada de Tlalpan y la avenida San Fernando, en el sur de la Ciudad de México, se inició la construcción del Hospital para Enfermos Avanzados de Tuberculosis, con recursos del Comité Nacional de Lucha contra la Tuberculosis. El 25 de noviembre de 1946 se expidió el decreto que creaba el Sanatorio-Hospital Dr. Manuel Gea González, que abrió sus puertas para la atención médica en septiembre de 1947. El 7 de noviembre de 1952 este sanatorio se transformó en Instituto Nacional de Neumología Dr. Manuel Gea González, para más tarde, en 1972, transformarse en Hospital General.^{bj}

^{be} Idem, p. 407.

^{bf} Idem, p. 408.

^{bg} Ibidem.

^{bh} Idem, p. 409.

^{bi} Ibidem.

^{bj} Idem, p. 409-410.

A principios del decenio de 1940 se realizaron los proyectos de otros hospitales antituberculosos en Zoquiapan, Jalisco, y en Ximonco, Veracruz; también se construyó el Hospital de Macuiltépetl, en Jalapa.^{bk} En 1948 se inició la construcción del Hospital para Tuberculosos en Tampico, y en 1949, el de Monterrey.

Otro establecimiento antituberculoso que funcionó en la Ciudad de México fue el que se encontraba en la ya citada avenida San Fernando, a cargo del doctor Salvador Cerón, que cerró sus puertas en el decenio de 1970.

Una gran ayuda terapéutica en contra de la tisis lo constituyó el ácido paraaminosalicílico (PAS), del que se inició su uso entre 1948 y 1949. El HAIN (hidrazida del ácido isonicotínico) apareció entre 1951 y 1952.^{bl}

A partir de 1968, y de acuerdo con normas internacionales, se aprobó la vacunación con BCG a niños desde los tres meses de edad hasta los 14 años,^{bm} vacuna que dejaría de

^{bk} Idem, p. 410.

^{bl} Ibidem.

^{bm} Ibidem.

elaborarse para administración oral en México en 1971.^{bn}

En los decenios de 1960 y 1970 los diferentes institutos del sistema de salud del país se dieron a la tarea de crear servicios de neumología, y las publicaciones para la instrucción de médicos generales y especialistas se engrandeció. En 1973 se publicó el artículo *Aspectos docentes en tuberculosis*, de los médicos Arturo Ortiz, Rafael Senties y Rolando Neri Calvo, donde se menciona la importancia del tratamiento médico ambulatorio de la tuberculosis, su diagnóstico basado en la bacteriología, el uso excepcional de la cirugía, pasando estas actividades al dominio de la medicina interna y del médico general.^{bo}

En la génesis del tratamiento de este padecimiento, la investigación continúa; los últimos medicamentos que han entrado en la terapia antituberculosa son la bedaquilina y el delamanid.

Como en otras muchas enfermedades, en la lucha contra la tuberculosis no debemos bajar la guardia.

^{bn} Idem, p. 412.

^{bo} Ibidem.

Reflujo duodenogástrico (biliar, alcalino)

Duodenogastric reflux (biliary, alkaline).

Guillermo Murillo-Godínez

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico condiciona, por la exposición de la mucosa esofágica al ácido gástrico, la llamada enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El reflujo duodenal puede provocar agravamiento de estas lesiones, pues, aún a la acción lesiva del ácido, el daño debido al material alcalino duodenal, condicionando la enfermedad por reflujo duodenogastroesofágico (ERDGE). El reflujo duodenogástrico es de causa médico-quirúrgica, lo mismo que su tratamiento y, aunque descrito desde hace más de 200 años, aún no hay una terapéutica 100% exitosa (Bockus HL, Carrasco RJA, Feldman M, Gómez M, Greenberger NJ, Méndez-Sánchez N, Podolsky DK, Portis SA, Villalobos PJJ).

TERMINOLOGÍA

El principal componente del material líquido duodenal es la bilis^a, por lo que también se le menciona como reflujo biliar, y puesto que la bilis vesicular tiene un pH de 6.1-8.6 (Diem K, Portis SA), luego entonces, también se habla de reflujo alcalino^b. Cuando el contenido duodenal

^a Los componentes de la bilis son: agua; sales (taurocolato sódico); ácidos: cólico (litolcólico), desoxicólico y grasos; bilirrubina (pigmento biliar), colesterol, colina, mucina, proteínas, nitrógeno, lecitina (lisolectina), fosfolipina, pseudomucina, hidratos de carbono (sacáridos), bicarbonato (anhídrido carbónico), sodio, potasio, calcio, cloruro (cloro) y fósforo; la cantidad de los componentes difieren entre la bilis hepática y la vesicular (Bockus HL, Diem K, Hall JE, Hersh T, Portis SA).

^b Se considera que el jugo pancreático, aunque también es alcalino (pH 7.5-8) (Diem K), por sí solo no es capaz de producir gastritis (Wolpert BE), aunque en opinión de otros, sí puede hacerlo, a través del pepsinógeno, aunque, en menor grado que la bilis (Sánchez-Fayos CP).

Medicina Interna, Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: 25 de diciembre 2020

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
t1mx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Reflujo duodenogástrico (biliar, alcalino). Med Int Méx 2023; 39 (1): 127-140.

alcanza el estómago, se produce gastritis que puede ser crónica (Kirsner JB); ésta, según su etiología, se ha clasificado de diferentes maneras (**Cuadro 1**), y en ocasiones aguda (Ríos BNI) y puede, eventualmente, alcanzar el esófago ocasionando esofagitis, siendo descrito este reflujo hasta en el 20-50% de los pacientes con ERGE no erosiva (Champion G, Rodríguez GJL), en el 79% de los que tienen esofagitis erosiva, y en el 95% de los pacientes con enfermedad de Barrett (Champion G), por lo que algunos consideran que los términos de reflujo alcalino o de reflujo biliar son obsoletos, debiendo considerarse en la actualidad el de reflujo duodenogastroesofágico y la consecuente ERDGE (Abdo FJM, Nina-Virreira CO). Algunos hablan de reflujo levemente ácido si el pH es de 4-7, y levemente alcalino si es > 7 (Sifrim D); otros se refieren al reflujo como no ácido, si el pH es > 4 (Tutuian R). Estrictamente, los términos reflujo no ácido y reflujo biliar no son sinónimos, pues, el primero es con base en la determinación del pH, y el segundo se usa solo si se demuestra la presencia de bilirrubina en el material refluído. Por su parte, el término reflujo alcalino puede ser un concepto inadecuado debido a que un pH > 7 no siempre se correlaciona con reflujo de contenido duodenal y puede estar en relación con saliva, comida, infecciones orales y obstrucción esofágica (Rojas DRO).

HISTORIA

Según un mito chino, Shen-nung (c. 2800 aC) el “cultivador divino”, llamado también “emperador rojo” (porque su elemento protector era el fuego), tenía un estómago con paredes sutiles, como si fueran de cristal, de tal modo que él podía observar los efectos de las hierbas medicinales en sus entrañas, ensayando la acción de venenos y antídotos en sí mismo (Pollak K).

Las primeras observaciones experimentales del reflujo duodenogástrico ocurrieron en pacientes con fístulas gastrocutáneas: el médico vienés Jacob Anton Helm, en 1797, hizo estudios en Therese Petz de Breitenwaida, quien desarrolló una fístula de este tipo, espontánea. En 1801, dos médicos parisinos, Guillaume Dupuytren y Xavier Bichat, atendieron una fístula similar en Madeline Gore.

“Sería difícil señalar un observador, cuya devoción rebasase su fe y su facilidad para vencer los obstáculos de la teoría o de los prejuicios. Beaumont describió con sencillez lo que veía y dejó a los demás formular sus propias conclusiones, y, al exponer las propias, lo hizo con una modestia y honradez, tan grandes como pocos hubieran hecho, tal vez, en semejantes circunstancias”

Cuadro 1. Clasificación de la gastritis crónica

Tipo	Autores		Autores
	Herrera CMA, Vargas DA	Krom Z, Sagaró GE, Viggiano TR	Jameson JL
A	Autoinmunitario	Autoinmunitario (anemia perniciosa)	Autoinmunitario
B	Reflujo biliopancreático, e infección por <i>H. pylori</i>	Infección por <i>H. pylori</i>	Infección por <i>H. pylori</i>
C		Química (alcohol, AINs, AAS, sales biliares)	Indeterminada

Osler W. A backwood physiologist, en: An Alabama student, and other essays, 1908:159; comunicación sobre William Beaumont, presentada previamente a la Sociedad Médica de St. Louis, en 1902

(BOCKUS HL, GUTHRIE D)

En América, el cirujano militar estadounidense William Beaumont (1785-1853) [Figura 1]^c tuvo la oportunidad de atender otro caso de este tipo de fístula (Barquin CM, Bockus HL, Cortada FJ, Guthrie D, Markel H, Martí-Ibañez F, McCabe ME IV, Pierce J, Pollak K, Portis SA, Rodríguez OC, Rojas DRO, Rooney A, Rothschuh KE, Schott H), publicando sus experiencias, en 1833, en un libro de 290 páginas, dedicado a Joseph Lovell^d, titulado: *Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion* (Beaumont W) [Figura 2]. Mientras Beaumont estaba establecido en el Fuerte de la isla Michilimackinac, “la gran tortuga”, hoy Mackinac, ahora en Michigan, el 6 de junio de 1822, fue llamado para atender a un aborigen trampero, cazador, comerciante de pieles, al servicio de la American Fur Company, francocanadiense de nombre Alexis St. Martin (o Bidagan, Figura 3), de entre 18 y 20 años de edad, quien había recibido, accidentalmente, una herida causada por

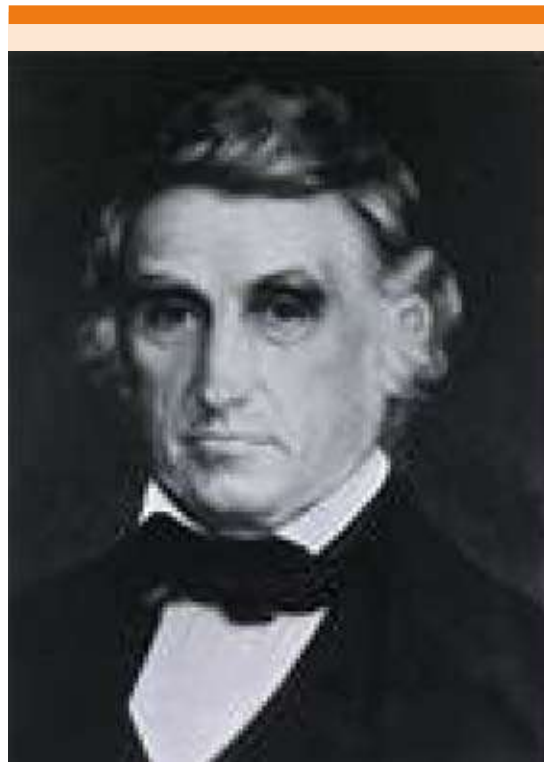


Figura 1. William Beaumont.

la ráfaga de una escopeta o mosquetón^e y quien, a pesar de los cuidados iniciales, la pared del estómago se fundió con los músculos intercostales, originándole una fístula gastrocutánea crónica, de 6.35 cm de diámetro, lo que dio oportunidad a Beaumont de observar, entre 1825 y 1831, el reflujo biliar, y de efectuar 283 experimentos sobre la fisiología y la fisiopatología gástricas; Beaumont y St. Martin recorrieron varios miles de kilómetros, a costa de grandes molestias personales y no pocos gastos, y estuvieron en varios lugares, como: Fort Niagara, NY, Fort Crawford, Prairie du Chien, Wisconsin, Plattsburg Barracks,

^c Nació el 21-11-1785, en Lebanon, Connecticut, falleció debido a un traumatismo craneoencefálico propiciado por una caída accidental, el 25-04-1853, en San Luis Missouri; fue hijo de Lucretia Beaumont y de Samuel Beaumont, un granjero; se casó con y se divorció de Deborah Green Platt; estudió medicina bajo la tutoría privada de Benjamín Chandler, y la Tercera Sociedad Médica del estado de Vermont le otorgó una licencia para ejercer, previa aprobación de un examen, en julio de 1812; desde 1821, un hospital en El Paso, Texas, lleva su nombre, el William Beaumont Army Medical Center (Cortada FJ, Markel H, Pierce J).

^d Aunque el asesor de su trabajo había sido el inglés Robley Dunglison (1798-1869) (Rothschuh KE); concretamente, la descripción del reflujo biliar aparece en las páginas 102-113, de la edición de 1938 (Maclachlan & Stewart, Londres) (Rojas DRO) (hubo una tercera edición en Oxford, 1941).

^e “...La carga, consistente en pólvora y perdigones, la recibió en el costado izquierdo desde una distancia de 60.96-91.44 cm [2-3 pies] del orificio de la escopeta...” (Portis SA). Le produjo fractura de dos costillas y laceración del pulmón y diafragma, además de perforarle la pared anterior del estómago.



Figura 2. Portada del libro de W Beaumont.

NY y Washington, DC (Barquin CM, Bockus HL, Guthrie D, Markel H, Martí-Ibañez F, McCabe ME IV, Pollak K, Portis SA, Rogers FB, Rooney A, Schott H). Desde 1833, A. St. Martin, en compañía del curandero GT Bunting, recorrió muchos estados de la Unión Americana, exhibiéndose orgulosamente ante médicos y científicos como “el hombre del estómago con tapadera”, falleciendo, pese a su fístula y a su alcoholismo, a los 86 años, el 20 de junio de 1880, dejando 18 hijos (Pollak K); su familia dejó que su cadáver se descompusiera exponiéndolo 4 días



Figura 3. Alexis St. Martin.

al sol y, acto seguido, lo enterró en un foso de 2.4 metros de profundidad, y cubierto por 0.6 metros de piedras y otros 1.8 metros de tierra, “para evitar que los ladrones de tumbas con inspiración médica exhumaran su cuerpo para una investigación adicional”, junto a la iglesia quebequesa de St. Thomas de Juliette (Markel H, Rodríguez OC); aunque era poco probable la posibilidad de reexperimentar en el cadáver del “conejiillo de indias” humano, desde entonces, se ha discutido la ética de la experimentación que realizó Beaumont en St. Martin.

CAUSAS Y FACTORES PREDISPONENTES

Hay que tomar en cuenta que tanto el píloro como el cardias pueden mostrar relajaciones

transitorias que condicionan el llamado reflujo “fisiológico” o reflujo de Boldyreff (Ocaranza J, Pan CJ, Rojas DRO, Vázquez-Iglesias JL).

El reflujo duodenogástrico patológico puede aparecer por causas médicas y quirúrgicas (Sagaró GE). Fue a finales del siglo XIX, debido al surgimiento de la cirugía gástrica como método operatorio rutinario, que la importancia del reflujo biliar como causante de morbilidad fue reconocida. Durante casi un siglo, se pensó en el reflujo duodenogástrico como una enfermedad secundaria solo a procedimientos quirúrgicos, pero la gastritis por reflujo biliar se encuentra cada vez más en individuos sin cirugía previa (McCabe ME IV).

Entre los factores no quirúrgicos predisponentes del reflujo duodenogástrico se pueden mencionar la disfunción de la vesícula biliar, la administración de analgésicos opiodes, la diabetes mellitus y la dismotilidad gástrica o duodenal (Best CH); estos pacientes tienen reflujo biliar primario, por alteración en el complejo motor migratorio (CMM)^f, como se verá más adelante (McCabe ME IV).

Las causas quirúrgicas tradicionalmente han sido las mayormente asociadas con el reflujo duodenogástrico y éstas son: colecistectomía (Atak I, Capi RCR), esfinterotomía o esfinteroplastia del esfínter de Oddi (McCabe ME IV, Pérez CT), ablación del píloro (Kitagawa Y), gastrectomía y anastomosis tipo Billroth II, más frecuentemente, aunque también puede verse después de la

cirugía tipo Billroth I^g (Herrington JL, Teitelbaum EN), gastroenterostomía y piloroplastia (Herrington JL), sobre todo en las piloroplastias amplias tipos: Jaboulay o Finney (Jinich H), papilotomía transduodenal y duodenopancreatectomía (Pérez CT).

FISIOPATOLOGÍA

“Para tener un conocimiento completo sobre la fisiología gástrica, el investigador tiene que inspeccionar el interior del estómago normal durante el cumplimiento de sus funciones, y examinar las transformaciones experimentadas en la composición del bolo alimentario desde su penetración a través del cardias hasta su salida definitiva a través del píloro, solo entonces y no antes podremos conocer la verdadera naturaleza de la digestión y las acciones que intervienen en la misma”

RAYNIER, *De digestione in ventriculo*, 1792 (citado en Bockus HL)

Se ha demostrado que los pacientes con reflujo de bilis tienen una duración disminuida de la fase III del CMM, ya que éste juega un importante papel en la prevención del reflujo duodenogástrico y en el aclaramiento de la región antral del material refluído (McCabe ME IV); los efectos conocidos de los analgésicos opiáceos en la disminución de la motilidad en el tubo digestivo, a través de los receptores *mu* y *delta* (Brunton LL) y la neuropatía visceral diabética contribuirían al reflujo duodenogástrico. También el sobrecrecimiento bacteriano secundario a la hipoacididad podría ser un factor contribuyente del reflujo (Pérez GJ).

La disfunción de la vesícula biliar o su extirpación quirúrgica predispone al reflujo de bilis

^f La motilidad del tubo digestivo, mediada por el sistema neuroendocrino intestinal, se organiza en programas; el programa de ayuno se denomina complejo mioeléctrico migratorio, cuando se refiere a la actividad eléctrica y complejo motor migratorio cuando se refiere a las contracciones acompañantes y consiste de cuatro actividades fásicas: I, estado de reposo, II, incrementos de la frecuencia de los potenciales de acción, de las contracciones musculares y liberación de motilina, III, actividad contráctil máxima, por 6-10 mins. y IV, declinación de la actividad (Brunton LL).

^g Por el cirujano alemán Christian Theodor Billroth (1829-1894); tipo I: gastrectomía subtotal distal más anastomosis gastroduodenal, tipo II: gastrectomía subtotal distal más anastomosis gastroyeyunal (Durán SH).

debido a la pérdida de la función de reservorio de bilis de la vesícula.

La esfinterotomía del esfínter de Oddi produce un flujo incrementado de bilis a través del esfínter (McCabe ME IV) y una exposición continua del duodeno a la bilis (Feldman M).

La ablación del píloro y la gastrectomía son alteraciones anatómicas con consecuencias fisiopatológicas, por ejemplo, en ocasiones, después de una gastrectomía parcial, por cirugía bariátrica, pueden aparecer úlceras recidivantes; la isquemia y la inflamación motivadas por el reflujo biliar pueden ser la causa (Kuipers EJ) y puede llegar hasta la aparición de los llamados cánceres “de muñón” (Podolsky DK).

El reflujo duodenogástrico es importante en la aparición de la gastritis y eventualmente de la úlcera gástrica, así como de la metaplasia (Martínez de Haro L), en combinación con tabaquismo (Méndez-Sánchez N), displasia o cáncer (Piñol JF), y también de la esofagitis, sobre todo en pacientes con enfermedad de Barrett (Stein HJ), ya que el contenido duodenal en combinación con el ácido (Kauer W) desintegran la barrera mucosa gastroesofágica por acción “detergente”, lo que permite la difusión retrógrada de hidrogeniones (Ivey KJ) con la consecuente inflamación de la mucosa, muerte celular, esfacelo de la misma y ulceración, aunándose un incremento en la producción de gastrina, con un aumento consecuente de la producción de ácido clorhídrico e inhibición de la secreción de bicarbonato (Lamblin A, Lawson HH, Nahrwold DL, Rhodes J 1969, Rhodes J 1973, Sagaró GE, Vaezi MF). Se ha observado que los pacientes con úlcera gástrica tienen concentraciones mayores de sales biliares en ayunas en el estómago, en comparación con los sujetos sanos, lo que se atribuye a una disminución de la presión pilórica. La presión de reposo del píloro es de 5 mm de Hg o cm de H₂O, y se eleva hasta más de 40 mm

de Hg en presencia de ácido clorhídrico, grasa o aminoácidos en el duodeno (pH < 3.5-4), en respuesta a la liberación de secretina, colecistoquinina y péptido inhibidor gástrico o también llamado péptido insulinoatrópico dependiente de la glucosa, y a estímulos nerviosos (Hall JE, Vega MA), respuesta que no ocurre en los pacientes con úlcera gástrica; entonces, las presiones inferiores a la basal permiten el reflujo duodenogástrico (Stein JH, Vega MA).

Por otra parte, las llamadas estrías rojizas gástricas, que son erosiones eritematosas radiadas convergentes hacia el píloro, tienen bajo componente de infección por *H. pylori*, y se relacionan más con el reflujo duodenogástrico (Pérez CT, Tseng-Shing C). Asimismo, no se ha encontrado una relación sinérgica, ni antagónica, entre la infección por *H. pylori* y el material refluído respecto a la acción lesiva sobre la mucosa gástrica y la magnitud de la colonización por la bacteria (Mulet PAM).

CUADRO CLÍNICO

Puede haber pacientes con reflujo duodenogástrico asintomáticos, incluso con cambios histopatológicos (Bondurant FJ), o los síntomas pueden iniciar meses o años después del procedimiento quirúrgico (Villalobos PJJ), por lo que en ocasiones resulta difícil atribuir los síntomas a dicho reflujo, y también, pueden hacerse sobrediagnósticos (Kitagawa Y, Teitelbaum EN).

Los pacientes sintomáticos pueden manifestar: dolor epigástrico (91%) continuo, en ocasiones con ardor; dispepsia^h que se acentúa con la ingesta de alimento (Herrington JL) y no remite con los alcalinos; náusea, en particular posprandial; vómito (80%) biliar, que generalmente no modifica el do-

^h El término dispepsia (del gr. *dys*, mala y *pepsis*, digestión), coloquialmente, indigestión, puede hacer referencia a síntomas tales como: malestar abdominal persistente localizado en el epigastrio, sensación de plenitud gástrica, distensión abdominal, eructos (Remes-Troche JM).

lor; pérdida de peso, con adelgazamiento (74%); pirosis; saciedad temprana, también descrita como plenitud temprana; anorexia o hiporexia; regurgitaciónⁱ de bilis (62%); hemorragia digestiva (14%) (McCabe ME IV, Kershenobich D, Kitagawa Y, Pan CJ, Pérez CT, Pérez GJ, Podolsky DK, Taxonera SC, Teitelbaum EN, Vidal-Colomer E).

DIAGNÓSTICO PARACLÍNICO

El diagnóstico paraclínico del reflujo duodenogástrico puede efectuarse por observación directa mediante endoscopia y comprobación histopatológica de los cambios gástricos secundarios (Aguilar SOA, Dixon MF, Stein HJ); detección de sales biliares en el líquido gástrico por endoscopia fibroóptica, y cuantificación de la bilirrubina mediante espectrofotometría, mediante el sistema Bilitec 2000[®]; detección de bilirrubina marcada mediante radioisótopos; gammagrafía de vaciamiento gástrico con albúmina de huevo marcada con ^{99m}Tc sulfuro coloidal (Contreras-Contreras K), y gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético (HIDA)-^{99m}Tc (TcHIDA) (Skinner DB), o con ácido dietilaminopentaacético-^{99m}Tc sulfuro coloidal, y con prueba de impedancia esofágica^k (Abdo

ⁱ Con respecto al término regurgitación, en el ámbito gastroenterológico, el 67% de los lactantes manifiestan regurgitaciones hasta los 4 meses de edad, se debe la disminución del tono del esfínter esofágico inferior y a una presión intragástrica relativamente alta; el contenido gástrico es expulsado sin esfuerzo, por lo general en los primeros 30 minutos después de la alimentación, y, aunque puede tener gran volumen, nunca es en proyectil ni biliar (Brown L, García AJ).

^j La técnica consiste en colocar el diodo de la sonda 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, tomando en cuenta que la bilirrubina tiene una longitud de onda de 450 nm. Mediante un aparato de registro portátil y un programa de cómputo, es posible medir la absorbencia durante 24 horas en forma ambulatoria (Abdo FJM).

^k Se basa en el registro de los cambios en la impedancia eléctrica en el lumen gastrointestinal provocada por el paso de un bolo de aire, alimento, saliva o contenido gastroduodenal. Con este estudio puede valorarse: el patrón del movimiento retrógrado y anterógrado, duración del bolo al deglutir o refluir, dirección y velocidad del movimiento esofágico y detectar cualquier episodio de reflujo, ya sea ácido o no ácido.

FJM, Karttunen T, Kitagawa Y, McCabe ME IV, Mercer DW, Niemelä S 1985, Niemelä S 1987, Teitelbaum EN).

Los cambios histopatológicos encontrados en la gastritis por reflujo son: hiperplasia foveolar; edema y fibras musculares lisas en la lámina propia; vasodilatación y congestión de capilares mucosos superficiales y escasez de células inflamatorias agudas y crónicas (Dixon MF, Stein HJ), cambios que son indistintos de los encontrados en la gastritis por antiinflamatorios no esteroides o por daño químico.

Otros estudios que pueden realizarse son: Rx de abdomen sin medio de contraste o simple, CT de abdomen (Villalobos PJJ), Rx serie esófago gastroduodenal (Villalobos PJJ, Kitagawa Y); pHmetría esofágica de 24 horas (Johnson LF, Pérez GJ, Spencer J), este método en particular se popularizó y se convirtió en el más utilizado hasta considerarse el patrón de referencia para el diagnóstico de ERGE (Pohl D); sin embargo, es un método inexacto para evaluar el reflujo no ácido, pues no detecta con precisión los niveles de pH mayores de 4 (Skinner DB, Rojas DRO).

Según el Consenso Porto, se considera exposición esofágica patológica al ácido si el tiempo de exposición es superior al 6% (Roman S).

Según el Consenso de Lyon, para descartar la ERGE debe haber menos del 4% de tiempo de exposición al ácido en el esófago distal, y menos de 40 episodios de reflujo en el monitoreo de la impedancia esofágica (Gyawali CP).

Aunque aún se describe la prueba de desafío alcalino, infundiendo en el estómago NaOH al 0.1 N (pH 13), controlando con HCl al 0.1 N, y NaCl 0.9% (Warshaw AL), con el objeto de reproducir los síntomas del enfermo (Jameson JL), ya no se llega a utilizar dicha prueba en la práctica clínica cotidiana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del reflujo duodeno-gástrico incluye: obstrucción del asa aferente, en donde los vómitos son más intensos (Pérez GJ), o eferente; estasis, o sea, retención gástrica, y obstrucción del intestino delgado (Kitagawa Y, Villalobos PJJ).

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser inicialmente dietético y medicamentoso, y de persistir el problema, puede recurrirse a maniobras quirúrgicas.

En cuanto al manejo dietético, se recomienda que los alimentos estén bien cocidos y que sean perfectamente masticados; deben suprimirse los condimentos, el café, el alcohol y el tabaco; deben aumentarse las fracciones de los alimentos y repartirlas en el día (Vidal-Colomer E). Se han propuesto también dietas altas en grasa (Mercer DW).

Varios medicamentos se han ensayado en el reflujo duodenogástrico, con resultados variables, desde exitosos hasta inefectivos:

Algunos encontraron que el baclofeno, un agonista GABA_B, redujo el reflujo duodenogástrico, en pacientes resistentes a inhibidor de la bomba de protones (IBP) (Koek GH, Richter JE); se ha visto que el baclofeno reduce la incidencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (Li S), habiéndose probado también con éxito en pacientes con hernia hiatal asociada (Beaumont H).

Otro medicamento prescrito es el sucralfato, un disacárido sulfatado (Walsh JH) que contiene hidróxido de Al (Pérez GJ), éste, a la dosis de 2 g c/12 horas, se ha comparado con un IBP como el abeprazol, a dosis de 20 mg cada 24 horas, encontrando en 60 pacientes al azar y compara-

do con placebo: reducción del dolor epigástrico: 45% con sucralfato, 30% con rabeprazol y 10% con placebo, reducción de la pirosis: 44% con sucralfato, 35% con rabeprazol, 15% con placebo (Santarelli L). El sucralfato, a la dosis de 6 g/24 horas, también se comparó en otro estudio con placebo, obteniendo mejoría histopatológica, pero no sintomática (Buch KL) o ha resultado inefectivo (Carrasco RJA).

El rabeprazol, a la dosis de 20 mg c/24 horas, combinado con hidrotalcita, que es hidroxycarbonato de Al y Mg a la dosis de 1 g c/8 horas, ha dado resultados favorables (Chen H).

El tratamiento con solo IBPs o con solo antiácidos es solo inicialmente favorable (Ortiz MA, Skinner DB). También se han probado los antiespasmódicos (Herrington JL).

Asimismo, se ha administrado el ácido ursodeoxicólico a la dosis de 1000 mg/24 horas, el cual ha mostrado beneficio comparado con placebo (Stefaniwsky AB), pero no a dosis menores como 150 mg c/12 horas (Masci E); el ácido ursodeoxicólico, a la dosis de 500 mg c/12 horas, ha mostrado mejores resultados que los IBPs, como el omeprazol (Kumar N). También se ha prescrito, con aparentes buenos resultados, celulosa microcristalina (Paniagua M), sin toxicidad animal a nivel experimental (Barzaga FPG), aunque inefectiva cuando hay infección asociada por *H. pylori* (Hernández GHR); así como agentes procinéticos, por ejemplo: metoclopramida, domperidona, cinitaprida, etc.; una limitante de la prescripción de este tipo de medicamentos es la necesidad de su administración a largo plazo, y su seguridad durante estos periodos (Halter F). Cuando se asocia un procinético, por ejemplo, itoprida a un IBP o al ácido ursodeoxicólico, pueden mejorar los resultados (Lishchuk NB).

Asimismo, se han probado: la colestiramina (Pérez GJ) y el colestipol, que son quelantes

de ácidos biliares (Carrasco RJA, Skinner DB, Yamada T), alginatos, prostagladina E₂ (Nicolai JJ), la cual disminuye la secreción de ácido, estimula la secreción de bicarbonato y de moco, y mantiene el flujo sanguíneo de la mucosa (Walsh JH), bloqueadores H₂ (Gutiérrez PSL) y enzimas pancreáticas (Herrera CMA). La colestiramina combinada con alginatos, para aumentar el tiempo de contacto, fue inefectiva, comparada con placebo (Nicolai JJ).

La eritromicina, un agonista de la motilina, aunque ha demostrado su efecto en la reducción del reflujo duodenogástrico (Fountos A), tiene las limitantes de su efecto antibiótico en la microbiota intestinal, y para este caso, su administración parenteral de corta acción y el desarrollo de tolerancia, con duración aproximada de 28 días, por lo que se encuentra en investigación otro agonista de la motilina, la camicina (Brunton LL). A nivel experimental animal, se ha probado la acción de medicina herbolaria china, con mejoría histopatológica (Hou JY).

Cuando hay resistencia a la terapia medicamentosa, queda la opción de los procedimientos quirúrgicos: si hay una gastroyeyunostomía previa, se hace un desmantelamiento de ésta, y un procedimiento en Y de Roux¹ (Carrasco RJA), el asa de Roux debe tener 45-60 cm, pues asas intestinales excesivamente largas pueden asociarse con obstrucción o malabsorción (Villalobos PJJ); de existir una gastrectomía y anastomosis tipo Billroth II previa (Vargas DA), se efectúa una interposición de un asa yeyunal isoperistáltica (Pérez GJ) de 40 cm, entre el remanente gástrico y el duodeno, dicha asa se llama de Henley-Longmire (Henley FA,

¹ Por César Roux (1857-1934), el procedimiento data de 1893, y consiste en la sección transversal del yeyuno anastomosando el cabo distal, según los casos, al esófago, al estómago, las vías biliares o un segmento más proximal del intestino delgado, el cabo proximal se anastomosa a la pared lateral del segmento distal del yeyuno, con lo que se evita el reflujo en sentido ascendente del contenido del segmento proximal del yeyuno (Durán SH).

Longmire WP), y una enteroenteroanastomosis tipo omega de Braun (Braun H) (Kitagawa Y, Teitelbaum EN, Wang L). La derivación en Y de Roux (Pérez GJ) logra mejoría en el 30 al 90% de los pacientes (Bondurant FJ, Capussotti L, Davidson ED, Herrington JL, Tassé D, Yamada T). Las cirugías mencionadas pueden combinarse con vagotomía (Carrasco RJA), aunque la realización de esta última es debatible, en la era de medicamentos supresores de ácido; el beneficio de una menor producción de ácido debe valorarse contra las alteraciones en la motilidad y diarrea asociadas con la vagotomía (Villalobos PJJ), ya que la mejoría es menos probable en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico (Davidson ED).

CONCLUSIONES

El reflujo duodenogastroesofágico es un problema médico-quirúrgico, de causa variada y aún de alivio no completamente satisfactorio, cuya morbilidad asociada tiene relación, incluso, con afecciones neumológicas y otorrinolaringológicas (Castillo VBB, Prakash UBS).

“La verdad, como la belleza, es ‘cuando sin adornos, adorna más’ y, al procesar estos experimentos y consultas, creo que he sido guiado por su luz”

W BEAUMONT, 1833 (citado en: Huth EJ)

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdo FJM, Schmulson WM, editores. Clínicas de Gastroenterología de México. Alfil, México, 2008; 1 (2) (Motilidad y trastornos funcionales digestivos): *passim*.
2. Aguilar SOA, Figueroa BS, León EFA. Evaluación endoscópica de lesiones de mucosa gástrica por reflujo biliar. *Endoscopia* 1999; 10 (3): 71-75.
3. Atak I, Ozdil K, Yücel M, Caliskan M, Kilic A, Erdem H, et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (113): 59-61. doi: 10.5754/hge11244.

4. Barquin CM. La era pasteuriana, la neuropsiquiatría y la investigación médica. Otros investigadores, en: Historia de la Medicina. Su problemática actual. Francisco Méndez Oteo, Editor, México, 1984: 303 (Cf. Barquin CM. La era pasteuriana, la neuropsiquiatría y la investigación médica. Otros investigadores, en: Historia ilustrada de las ciencias de la salud. UNAM, Facultad de Medicina, Dirección General de Publicaciones, México, 1989: 356).
5. Barzaga FPG, Vega MR, Tillán CJ, Martín V N de la P, Carrillo DC, Guerra SI. Actividad antiulcerosa y toxicidad aguda oral de celulosa microcristalina suspensión al 12%. Rev Cubana Farm 2004; 38 (2): 1.
6. Beaumont H, Boeckstaens GE. Does the presence of a hiatal hernia affect the efficacy of the reflux inhibitor baclofen during add-on therapy? Am J Gastroenterol 2009; 104 (7): 1764-1771. doi: 10.1038/ajg.2009.247.
7. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. FP Allen impresor, Plattsburgh, NY, 1833.
8. Best CH, Taylor NB. Antiperistaltismo del duodeno, en: Las bases fisiológicas de la práctica médica. Cultural, La Habana, 1947; I: 996.
9. Bockus HL (dir.). Gastroenterología. Salvat Editores, Barcelona, 1980; I (Exploración del paciente. Esófago. Estómago): *passim*.
10. Bondurant FJ, Maull KI, Nelson HS Jr, Silver SH. Bile reflux gastritis. South Med J 1987; 80 (2): 161-165. doi: 10.1097/00007611-198702000-00005.
11. Braun H. Ueber die Gastro-enterostomie and Gleichzeitug Ausgefuehrte. Arch Klin Chir 1893; 45: 361.
12. Brown L. Problemas comunes en recién nacidos. Regurgitación, en: Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Handel DA, Thomas SH. Tintinalli. Manual de Medicina de Urgencias. American College of Emergency Physicians-McGraw-Hill Interamericana, México, 2014: 321 (Cf. Yousuf H, Kissoon N. Problemas neonatales frecuentes. Regurgitación, en: Tintinalli JE (edit. en jefe). Medicina de Urgencias. American College of Emergency Physicians-McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2002; I: 857-858).
13. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2019: *passim*.
14. Buch KL, Weinstein WM, Hill TA, Elashoff JD, Reedy TJ, Ippoliti AF, et al. Sucralfate therapy in patients with symptoms of alkaline reflux gastritis. A randomized, double-blind study. Am J Med 1985; 79 (2C): 49-54. doi: 10.1016/0002-9343(85)90573-x.
15. Capi RCR, Nachón GFJ, Zamario FSE, Victoria SD. Gastritis alcalina y reflujo duodenogástrico en pacientes colecistectomizados. Endoscopia 2018; 30 (2): 55-59.
16. Capussotti L, Marucci MM, Arico S, Torossian K, De La Pierre M, Dellepiane M. Long-term results of surgical treatment for alkaline reflux gastritis in gastrectomized patients. Am J Gastroenterol 1984; 79 (12): 924-926.
17. Carrasco RJA, Carrasco RA. Tratamientos quirúrgicos, en: Córdova VJA, Córdova GJ. Manual de Gastroenterología. México: Edición y Farmacia, 2020: 475.
18. Castillo VBB. Anatomía y patología del tracto aéreo-digestivo superior. Esofagitis por reflujo, en: Fajardo DG, Chavolla MR. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. México: Intersistemas, 2009: 308.
19. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. Gastroenterology 1994; 107 (3): 747-754.
20. Chen H, Li X, Ge Z, Gao Y, Chen X, Cui Y. Rabeprazole combined with hydroalcalite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. Can J Gastroenterol 2010; 24 (3): 197-201. doi: 10.1155/2010/846353.
21. Contreras-Contreras K, Villanueva-Pérez RM, Menez-Díaz DG, Iwasaki-Otake LE, González-Díaz JI, Mendoza-Vásquez RG. Estandarización de la gammagrafía de vaciamiento gástrico con albúmina de huevo marcada con 99mTc sulfuro coloidal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016; 54 (6): 746-751.
22. Cortada FJ. Diccionario médico Labor. Edit. Labor, Argentina, 1970; 1: 268; Diccionario enciclopédico Quillet. Edit. Argentina Arístides Quillet, Buenos Aires 1966; II: 65; Diccionario enciclopédico UTEHA. UTEHA, México, 1951; II: 205; Encyclopaedia Britannica. A new survey of universal knowledge. Encyclopaedia Britannica, Inc., Chicago, 1947; 3: 275; Gran Diccionario enciclopédico ilustrado de Selecciones del Reader's Digest. Reader's Digest México, México, 1979; 2: 395; The Encyclopedia Americana. The International Reference Work. Americana Corporation, NY, 1963; 3: 392; The new Encyclopaedia Britannica. Encyclopaedia Britannica, Inc., Chicago, 2002; 2: 23; Thorne O, Collocott YC (edits.). Chambers biographical dictionary. W & R Chambers Ltd., Edinburgh, 1974; I: 104; y fuentes similares.
23. Davidson ED, Hersh T. The surgical treatment of bile reflux gastritis: a study of 59 patients. Ann Surg 1980; 192 (2): 175-178. doi: 10.1097/0000658-198008000-00007.
24. Diem K. Tablas científicas. Ciba-Geigy, Basilea, 1965: *passim*.
25. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? J Clin Pathol 1986; 39 (5): 524-530. doi: 10.1136/jcp.39.5.524.
26. Durán SH (dir.). Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Médica Panamericana, Madrid, 2012: *passim*.
27. Feldman M, Lee EL. Gastritis. Bile reflux, en: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016: 880.
28. Fountos A, Chrysos E, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Zoras OJ, Katsamouris A, et. al. Duodenogastric reflux after biliary surgery: scintigraphic quantification and improvement with erythromycin. ANZ J Surg 2003; 73 (6): 400-403. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02654.x.

29. García AJ. Vómitos. Reflujo gastroesofágico, en: Moya MS, Piñera P, Mariné M. Tratado de medicina de urgencias. Barcelona: Ergón, 2011; 2: 1519.
30. Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, hepatology, & endoscopy. New York: The McGraw-Hill Companies, 2009: *passim*.
31. Gómez M y S T. Gastroenterología elemental. México: Méndez Editores, 2013; *passim*.
32. Guthrie D. Clínicos del siglo XIX. Médicos de primera fila en Norteamérica, en: Historia de la medicina. Barcelona: Salvat, 1953: 366.
33. Gutiérrez PSL, González FM, González AI, Jiménez CE. Antihistamínicos-H2 e inhibidores de la bomba de protones: piloroplastia y gastritis por reflujo alcalino. Farm Hosp 2002; 26 (4): 261-262.
34. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut 2018; 67 (7): 1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
35. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Barcelona: Elsevier, 2011: *passim*.
36. Halter F. Therapeutic implications of duodeno-gastric reflux. Scand J Gastroenterol 1981; 67: 257-259.
37. Henley FA. Gastrectomy with replacement. A preliminary communication. Br J Surg 1952; 40: 118-128.
38. Hernández GHR, Piñol JF, Paniagua EM. Tratamiento en pacientes operados de estómago con ácidos biliares elevados y Helicobacter pylori positivo. Rev Cubana Farm 2008; 42 (1).
39. Herrera CMA. Gastritis, en: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe CJ. El Internista. Medicina Interna para internistas. México: Colegio de Medicina Interna de México-Bayer-Edición y Farmacia, 2013: 827-832.
40. Herrington JL, Sawyers JL. Complicaciones asociadas con cirugía gástrica. Gastritis por reflujo alcalino, en: Maingot EH, Schwartz SI. Operaciones abdominales. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1986; I: 898-900.
41. Hersh T, Davidson ED. Gastritis por reflujo de bilis, en: Hurst JW. Medicina Interna. Tratado para la práctica médica. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1984: 1113-1114.
42. Hou JY, Zhao FZ, Hong Y, Gu HO, Li MQ, Dai X. Effects of 3 Chinese medical prescriptions on alkaline reflux gastritis in rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1992; 17 (11): 682-685, 704.
43. Huth EJ, Murray TJ. Medicine in quotations. Views of health and disease through the ages. Philadelphia: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, 2000: 321.
44. Ivey KJ. Gastritis. Sales biliares y barrera mucosa gástrica en el hombre, en: Magee DF. Fisiología gastrointestinal. Clin Med Norteam Nueva Editorial Interamericana, México, 1974; 58 (6): 1293-1294.
45. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill, USA, 2018: *passim*.
46. Jinich H, Guarner V. Enfermedades yatrógenas. Gastritis por reflujo biliar, en: Rivero SO (edit. en jefe). Tratado de Medicina Interna. Manual Moderno-Academia Nacional de Medicina, México, 1994; 2: 635.
47. Johnson LF, DeMeester T. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1974; 62: 325-332.
48. Karttunen T, Niemelä S. Campylobacter pylori and duodeno-gastric reflux in peptic ulcer disease and gastritis. Lancet 1988; 1 (8577): 118. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90314-5.
49. Kauer W, Peters J, DeMeester T, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. Ann Surg 1995; 222 (4): 525-531. doi: 10.1097/00000658-199522240-00010.
50. Kershenovich D, Bravo JL. Complicaciones de la cirugía de la úlcera péptica. Reflujo biliar, en: Guarner V (edit.). Principios fundamentales de la Cirugía. UNAM, México, 1981; II: 390.
51. Kirsner JB. Estómago. Gastritis crónica no específica, en: Sodeman WA Jr., Sodeman WA. Fisiopatología clínica. Mecanismos de producción de los síntomas. Nueva Editorial Interamericana, México, 1978: 684.
52. Kitagawa Y, Demsey DT. Estómago. Gastritis y esofagitis por reflujo biliar, en: Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz. Principios de cirugía. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2015: 1093-1094.
53. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. Gut 2003; 52: 1397-1402. doi: 10.1136/gut.52.10.1397.
54. Krom Z. Trastornos de la función gastrointestinal. Gastritis crónica. Gastritis química, en: Grossman S, Mattson PC. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. Wolters Kluwer Health, España, 2014: 1180.
55. Kuipers EJ, Blaser MJ. Enfermedad péptica ácida. Úlcera anastomótica o marginal, en: Goldman L, Schafer AI (edits.). Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Elsevier, Barcelona, 2016; 1: 911.
56. Kumar N, Thompson CC. Remnant gastropathy due to bile reflux after Roux-en-Y gastric bypass: a unique cause of abdominal pain and successful treatment with ursodiol. Surg Endosc 2017; 31 (12): 5399. doi: 10.1007/s00464-017-5621-y.
57. Lamblin A, Gosset Jr., Colin D. Les dyspepsies et les gastrites par reflux alcalin duodenogastrique. Rev Med (Paris) 1969; 10: 509.
58. Lawson HH. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. Lancet 1964; 1: 469-472.
59. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 307805.
60. Lishchuk NB, Simanenkov VI, Tikhonov SV. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Ter Arkh* 2017; 89 (4): 57-63. doi: 10.17116/terarkh201789457-63.
 61. Markel H. Experiments and observations: how William Beaumont and Alexis St. Martin seized the moment of scientific progress. *JAMA* 2009; 302 (7): 804-806. doi: 10.1001/jama.2009.1212.
 62. Longmire WP. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. *Ann Surg* 1952;135: 637-645. doi: 10.1097/0000658-195205000-00007.
 63. Martí-Ibañez F. Los fisiólogos, en: La epopeya de la medicina. Bramhall House, New York, 1962: 482.
 64. Martínez de Haro L, Ortiz A, Parrilla P, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et. al. Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001; 233: 34-38. <https://doi.org/10.1097%2F0000658-200101000-00006>.
 65. Masci E, Testoni PA, Guslandi M, Fanti L, Pellegrini A, Roncho G, et al. Étude contrôlée en double insu de l'acide ursodeoxycholique (UDCA) versus placebo dans le traitement de la gastrite par reflux chez des patients non opérés. *Acta Endoscópica* 1989; 19 (4): 251-260. <https://doi.org/10.1007/BF02962687>.
 66. McCabe ME IV, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (9): 1389-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.034.
 67. Méndez-Sánchez N. *Gastroenterología*. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2018: *passim*.
 68. Mercer DW, Goede MR. Postgastrectomy and postvagotomy syndromes. Alkaline reflux gastritis, en: Fischer JE (edit.). *Fischer's Mastery of Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012: 1084-1086.
 69. Mulet PAM, Rodríguez CY, Gámez EMM, Rodríguez GL, Rodríguez DM, Matos PMJ. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* en pacientes con y sin reflujo duodenogástrico. *Correo Científico Médico de Holguín (CCM)* 2014; 18 (1): 65-78.
 70. Nahrwold DL. Bile as a gastric secretory stimulant. *Surgery* 1972; 71: 157-160.
 71. Nicolai JJ, van de Stadt J, Tytgat GN. Double-blind crossover trial of prostaglandin E2 in postgastrectomy reflux gastritis. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (12): 1281-1286. doi: 10.1007/BF01299803.
 72. Niemelä S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 115: 1-56.
 73. Niemelä S, Karttunen T, Heikkilä J, Lehtola J. Characteristics of reflux gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (3): 349-354. doi: 10.3109/00365528709078603.
 74. Nina-Virreira CO, Arenas-Osuna J, Quiroga-Via H. Enfermedad por reflujo duodenogastroesofágico y esofagitis. *Cir Ciruj* 2003; 71: 286-295.
 75. Ocaranza J. Exámen del jugo gástrico, en: Rebolledo LM (coord.). *Gastroenterología*. Francisco Méndez Oteo Editor, México, 1965; I: 96.
 76. Ortiz MA, Munítez, Martínez de H LF, Molina J, Bermejo JC et. al. Los inhibidores de la bomba de protones no controlan el reflujo biliar al esófago en los pacientes con esófago de Barrett. *Rev Chil Cir* 2001; 53 (4): 356-361.
 77. Pan CJ, Michel HC, Del Grande JC, Herani FB. Gastritis alcalina por reflujo, en: Romero TR (edit. ppal.). *Tratado de Cirugía*. Nueva Editorial Interamericana, México, 1986; IV: 1451-1453.
 78. Paniagua M, Piñol F, Cendan A. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo biliar. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27 (2): 75-79.
 79. Pérez CT, Chávez GMA, Ferat OE. Enfermedades del estómago y duodeno: tratamiento médico y quirúrgico. Gastritis reactiva por reflujo duodenogástrico, en: Vega MAJ, Mayagoitia GJC, Ramírez BEJ, Pulido CA, Noyola VHF (edits.). *Tratado de cirugía general*. Asociación Mexicana de Cirugía General-Federación Mexicana de Colegios de Especialistas en Cirugía General-Manual Moderno, México, 2017; I: 1108-1109.
 80. Pérez GJ, Calvet CX, Lanás AA, Elizalde FJI, Bujanda F de P L. Enfermedades del estómago y del duodeno. Complicaciones crónicas de las intervenciones quirúrgicas por úlcera gastroduodenal. Gastritis y esofagitis por reflujo alcalino, en: Rozman C, Cardellach F (dirs.). *Farreras I Rozman. Medicina Interna*. Elsevier, España, Barcelona, 2020; I: 108.
 81. Pierce J. William Beaumont: A pioneer of physiology. *Fed Pract* 2017; 34 (4): 47.
 82. Piñol JF, Paniagua EM, Pérez SG, Gra OB, Cendán CA, Borbolla BE. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Rev Cub Med* 2010; 49 (1): 17-32.
 83. Podolsky DK (edit.). *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. John Wiley & Sons Ltd., UK, 2016: *passim*.
 84. Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 299-311. doi: 10.1016/j.bpg.2009.04.003.
 85. Pollak K. Médicos en el extremo Oriente y las dos Indias. El emperador rojo y su estómago de cristal, en: *Los discípulos de Hipócrates. Una historia de la medicina*. Plaza y Janés, Barcelona, 1969: 90-91.
 86. Portis SA. *Enfermedades del aparato digestivo*. Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana (UTEHA), México, 1947: *passim*.
 87. Prakash UBS. Gastroenterologic diseases. Gastroesophageal reflux, en: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karilinsky JB. *Textbook of pulmonary diseases*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998; II: 1137-1140.

88. Remes-Troche JM, Espinoza CJ. Condiciones clínicas asociadas con el meteorismo o malestar abdominal. Dispepsia funcional, en: Chong MBA, Arce SCA (coords.). Programa de actualización continua en Medicina Interna (PAC®)-2. Intersistemas, México, 2013: 244.
89. Rhodes J, Bernardo DE, Phillips SF, Rovelstad RA, Summerskill IHJ. Increase of reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology* 1969; 57: 241-252.
90. Rhodes J, Calcraft B. Aetiology of gastric ulcer with especial reference to the roles of reflux and mucosal damage. *Clin Gastroenterol* 1973; 2: 227-243. [https://doi.org/10.1016/S0300-5089\(21\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S0300-5089(21)00027-4).
91. Richter JE. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7 (1): 53-58. doi: 10.1007/s11938-004-0025-1.
92. Ríos BNI, Guerra LJD, Maldonado GHJ. Imagenología del aparato gastrointestinal. Enfermedades inflamatorias del estómago. Gastritis. Gastritis aguda erosiva o hemorrágica, en: Ríos BNI, Saldívar RD. Imagenología. El Manual Moderno, México, 2011: 177.
93. Rodríguez GJL (dir. gral.). Medicina Interna. Marbán Libros, Madrid, 2015: 1004.
94. Rodríguez OC. Alexis Saint Martin, el extraordinario caso del hombre probeta. *Rev Histo* 2017: 13.
95. Rogers FB. La medicina en el siglo XIX, en: Compendio de historia de la medicina. La Prensa Médica Mexicana, México, 1965: 69.
96. Rojas DRO, Pérez SJA, Contreras RVR. Reflujo duodenogástrico. Definición y diagnóstico. *Cir Gen* 2015; 37 (3-4): 91-98.
97. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto Consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 (10): 1-15. doi: 10.1111/nmo.13067.
98. Rooney A. Una ventana al estómago, en: La historia de la medicina. Desde la curación primitiva hasta los milagros de la medicina moderna. Grupo Editorial Tomo, México, 2013: 40-41.
99. Rothschild KE. La Fisiología. La fisiología americana desde sus comienzos hasta 1914, en: Entralgo L. Historia Universal de la Medicina. Salvat, Barcelona, 1974; 6: 86-87.
100. Sagaró GE. Gastritis. *Rev Gastrohnp* 2009; 11 (3): 156-161.
101. Sánchez-Fayos CP, Martín RMJ, Porres CJ. La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (4): 294-306. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2008.05.004.
102. Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Cremonini F, Nista EC, Cammarota G, et al. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15 (9): 975-979. doi: 10.1097/00042737-200309000-00006.
103. Schott H (dir.). Crónica de la medicina. Intersistemas, México, 2003: 271.
104. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53 (7): 1024-1031. doi: 10.1136/gut.2003.033290.
105. Skinner DB. Reintervenciones en la cirugía esofágica. Reflujo alcalino, en: Tomkins RK (dir.). Reintervenciones en cirugía. Ediciones Doyma, Barcelona, 1991: 20-22.
106. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56: 912-914. doi: 10.1002/bjs.1800561211.
107. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89 (5): 1000-1004. doi: 10.1016/0016-5085(85)90200-8.
108. Stein HJ, Barlow AP, De Meester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease: Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid / alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216: 35-43. doi: 10.1097/00000658-199207000-00006.
109. Tassé D, Ghosn PO, Gagnon M, Martin F, Morgan S, Poitras P, et al. Alkaline reflux gastritis: Roux-en-Y diversion is effective. *Can J Surg* 1982; 25 (3): 337-339.
110. Taxonera SC, Díaz-Rubio M. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Gastritis por reflujo alcalino, en: Díaz-Rubio M, Espinós D. Tratado de Medicina Interna. Médica Panamericana, Madrid, 1994; 1: 1216.
111. Teitelbaum EN, Hungness ES, Mahvi DM. Estómago. Gastritis por reflujo alcalino, en: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston. Tratado de Cirugía. Elsevier, España, 2018: 1213.
112. Tseng-Shing C, Fen-Yau LA, Full-Young C. Gastric reddish streaks in the intact stomach: Endoscopic feature of reactive gastropathy. *Pathol Int* 2010; 60: 298-304. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02523.x.
113. Tutuian R, Castell DO. Non-acid reflux: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *UptoDate®* 2018 feb. 6 (Topic 2244 Version 12.0).
114. Vaezi MF, Ritcher JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111 (5): 1192-1199. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632.
115. Vargas DA. Gastritis. Gastritis crónica tipo B, en: Martín AL (edit.). Compendio de medicina general. Méndez editores, México, 1998: 6.93-6.95.
116. Vázquez-Iglesias JL, Alonso AP. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, en: Rodés TJ, Guardia MJ. Medicina Interna. Masson, Barcelona, 2004; I: 1195.
117. Vega MAJ, Gutiérrez SC, Vega PAJ, Corona CS. Gastritis y enfermedad ácido péptica. Úlcera gástrica. Reflujo de bilis, en: Gutiérrez SC, Arrubarrena AVM, Campos CSF. Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo. Manual Moderno, México, 2006: 222-223.

118. Vidal-Colomer E, Badosa GJ, Vilar BJ. Enfermedades del estómago y duodeno, en: Pedro-Pons A (dir.). Tratado de Patología y Clínica médicas. Salvat, Barcelona, 1956;I(Gallart MF, Badosa GJ, Barberá VJ, Farreras VP, Gallart-Esquerdo A, Pi-Figueras J y cols. Enfermedades del tubo digestivo, hígado y vías biliares, páncreas, peritoneo y diafragma): *passim*.
119. Viggiano TR, Sedlack RE. Gastroenterology and hepatology. Part I. Active chronic gastritis, en: Haberman TM. Mayo Clinic Internal Medicine Board Review 2004-2005. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 260.
120. Villalobos PJJ, Valdovinos DMA, Olivera MMA, Torres VG. Gastroenterología. Méndez Editores, México, 2012: *passim*.
121. Walsh JH. Trastronos ácido-pépticos del tracto gastrointestinal, en: Kelley WN (dir. gral.). Medicina Interna. Médica Panamericana, México, 1992; I: 495-510.
122. Wang L, Su A, Zhang Y, Yang M, Yue PJ, Tian BI. Reduction of alkaline reflux gastritis and marginal ulcer by modified Braun enteroenterostomy in gastroenterologic reconstruction after pancreaticoduodenectomy. J Surg Res 2014; 189 (1): 41-47. doi: 10.1016/j.jss.2014.01.025.
123. Warsaw AL. Intragastric alkali infusion: a simple, accurate provocative test for diagnosis of symptomatic alkaline reflux gastritis. Ann Surg 1981; 194 (3): 297-304. doi: 10.1097/0000658-198109000-00007.
124. Wolpert BE. Síndromes postgastrectomía. Reflujo alcalino, en: Uribe EM (edit.). Tratado de Medicina Interna. Médica Panamericana, México, 1995; I: 874.
125. Yamada T (edit.). Manual de Gastroenterología. McGraw-Hill Interamericana editores, México, 2000: *passim*.

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.

La realidad virtual como estrategia de tratamiento del dolor durante la rehabilitación física en el paciente quemado

Virtual reality as a strategy for the treatment of pain during physical rehabilitation in the burned patient.

Marco Antonio Garnica-Escamilla,¹ María del Carmen Tinajero-Santana,² Néstor Calderón-Esquivel,³ Marín de Jesús Sánchez-Zúñiga,⁴ Elsa Carolina Laredo-Sánchez,⁵ Elvira Alejandra Tamez-Coyotzin⁶

Resumen

El dolor en el quemado es una de las complicaciones más frecuentes y más difíciles de tratar debido a diversos mecanismos que lo desencadenan; se han utilizado varias estrategias de manejo con resultados benéficos, una alternativa de tratamiento no farmacológico del dolor es la aplicación de realidad virtual, la cual permite una nueva forma de distracción, otorgando al paciente la ilusión de inmersión en un entorno tridimensional generado por una computadora, la cual simula la ilusión como si el paciente estuviera físicamente en el lugar que en ese momento esté observando; ésta es una estrategia no invasiva, a la cabecera del enfermo, que permite que el paciente esté más relajado en situaciones dolorosas, como curaciones, rehabilitación física, cambios de posición, etc.

PALABRAS CLAVE: Realidad virtual; quemado; dolor en el quemado.

Abstract

Burning pain is one of the most frequent and difficult to treat complications due to various mechanisms that trigger it, several management strategies have been used, with beneficial results, an alternative non-pharmacological treatment of pain is the application of virtual reality, which allows a new form of distraction, giving the patient the illusion of immersion in a three-dimensional environment generated by a computer, which simulates the illusion as if the patient were physically in the place that at that moment is observing; this is a non-invasive strategy, at the head of the patient, which allows the patient to be more relaxed in painful situations such as healing, physical rehabilitation, position changes, etc.

KEYWORDS: Virtual reality; Burned; Burning pain.

¹ Médico anestesiólogo e intensivista. Unidad de Agudos y Choque del Centro Nacional de Investigación y Atención al Quemado.

² Maestría en Administración y Salud Pública. Lic. en Terapia Física, Centro Nacional de Investigación y Atención al Quemado.

³ Médico residente de tercer año de Urgencias Médicas.

⁴ Internista intensivista. Jefe de Agudos y Choque del Centro Nacional de Investigación y Atención al Quemado.

⁵ Médico anestesiólogo, internista intensivista. Subdirectora de Medicina Perioperatoria.

⁶ Internista intensivista. Adscrito al Centro Nacional de Investigación y Atención al Quemado.

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 17 de marzo 2022

Aceptado: 24 de junio 2022

Correspondencia

Marco Antonio Garnica Escamilla
teranestmarco@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Garnica-Escamilla MA, Tinajero-Santana MC, Calderón-Esquivel N, Sánchez-Zúñiga MJ, Laredo-Sánchez EC, Tamez-Coyotzin EA. La realidad virtual como estrategia de tratamiento del dolor durante la rehabilitación física en el paciente quemado. Med Int Méx 2023; 39 (1): 141-146.

INTRODUCCIÓN

Las quemaduras se definen como el daño causado a la piel o a los tejidos subyacentes, secundarias al contacto con sustancias calientes (líquidos o sólidos), radiación, radioactividad, electricidad, fricción o contacto con sustancias químicas.

La incidencia anual reportada es de 265,000 personas que mueren a causa de una quemadura. En Estados Unidos, el costo anual al sistema de salud por quemaduras es de aproximadamente 486,000 dólares estadounidenses.¹ En México no se cuenta con estadísticas acerca del gasto al sistema de salud anual respecto a pacientes quemados.

Durante el tratamiento multidisciplinario de los pacientes quemados, como el cambio diario de ropa, el desbridamiento de tejido, la rehabilitación física funcional y otros múltiples procedimientos realizados durante la estancia hospitalaria generan dolor, estrés físico y alteraciones psicológicas al paciente.^{2,3,4}

La administración de analgésicos opioides está recomendada como la primera línea de tratamiento para el manejo del dolor durante los procedimientos mencionados. Sin embargo, algunos pacientes tienen nula o poca respuesta a la terapia con opioides y dejando efectos secundarios a los pacientes (náusea, estreñimiento, sedación, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia) cuando se administran por periodos prolongados.⁵

Las intervenciones no farmacológicas son coadyuvantes para control del dolor y se realizan durante la hospitalización. Éstas pueden ser otorgadas por psicólogos o enfermería, las cuales incluyen comunicación personal, grabaciones de audio o video y el uso de realidad virtual.⁵

La realidad virtual (RV) se ha establecido como una nueva forma de distracción, otorgando al paciente la ilusión de inmersión en un entorno tridimensional generado por una computadora que simula la ilusión como si el paciente estuviera físicamente en el lugar que en ese momento esté observando.⁶

En la actualidad es recomendable el uso de agentes no farmacológicos en conjunto con agentes farmacológicos para la reducción del dolor y la ansiedad durante el cuidado de las heridas del paciente quemado.⁵

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La primera publicación que documentó la realidad virtual como un analgésico efectivo para el cuidado de las quemaduras fue por autoría de Hoffman y colaboradores⁷ en la Universidad de Washington (Centro Médico Harborview en Seattle). Investigó el uso de realidad virtual durante el cuidado de las quemaduras en dos adolescentes, usando un diseño comparativo (con control analgésico farmacológico) entre la distracción con realidad virtual vs videojuego convencional. Este reporte demostró que la realidad virtual es una terapia coadyuvante no farmacológica para el tratamiento del dolor. Se utilizaron varias escalas subjetivas del dolor y ansiedad, usando la escala visual análoga (EVA) de 100 mm, con significativa mejoría en todas las escalas durante el uso de realidad virtual comparadas con el uso de videojuegos. Se reportaron reducciones iguales o mayores al 50% en todas las escalas de dolor y ansiedad.

A partir de ese primer reporte, otros autores han reportado similares beneficios analgésicos cuando se utiliza realidad virtual como analgesia no farmacológica en los pacientes sometidos a procedimientos médicos.⁸

La ansiedad anticipada puede estar asociada con procedimientos dolorosos repetitivos y puede añadir mayor sensación de dolor al paciente. Esto puede interferir en la cooperación y participación en las actividades de rehabilitación. Si bien la terapia de rehabilitación es menos dolorosa que los cuidados de las quemaduras, el control del dolor en estas terapias puede tener un efecto importante en el éxito terapéutico.¹⁰

TÉCNICAS NO FARMACOLÓGICAS PARA CONTROL DEL DOLOR Y LA ANSIEDAD

La técnica de distracción mediante la visualización de televisión se utiliza actualmente; sin embargo, estudios clínicos han demostrado que es menos efectiva que la aplicación de realidad virtual.¹⁰

Existe una gran variedad de intervenciones psicológicas que han mostrado efectividad en reducir el dolor, estas técnicas incluyen:

1. Distracción simple.
 2. Terapia conductual-cognitiva.
 3. Biorretroalimentación.
 4. Técnicas basadas en la aceptación.
 5. Hipnosis.
- *Distracción simple*: audio-estimulación (por ejemplo: música), audio-video-estimulación (por ejemplo, televisión) o uso de interacción (videojuegos).⁹
 - *Terapia conductual-cognitiva*: comprende múltiples procedimientos encaminados a desviar la atención del dolor, usando técnicas como la relajación, relajación guiada por imágenes y autodeclaración, las cuales son utilizadas en combinación para mejorar resultados.

- *Biorretroalimentación*: es un procedimiento en el cual las personas aprenden a procesar involuntariamente control psicológico asociado con el dolor, como tensión muscular o excitación.
- *Técnicas basadas en la aceptación*: está enfocada en técnicas para reducir el estrés, como aprender a estar en contacto con pensamientos negativos acerca del dolor y aceptar la sensación poco placentera.
- *Hipnosis*: involucra la sugestión directa para reducir el dolor o aplicar intervenciones conductuales-cognitivas en el contexto de la hipnosis.¹¹

REALIDAD VIRTUAL

La distracción es una intervención no farmacológica a menudo recomendada para niños y adolescentes en el manejo de procedimientos dolorosos en agudo, incluyendo el cuidado de heridas en el paciente quemado.¹⁰

La aplicación de distracción mediante realidad virtual es la tecnología que utiliza un entorno en tercera dimensión, generado por una computadora, donde el usuario puede interactuar con el medio. La justificación en la aplicación de este método está basada en asumir que la percepción del dolor tiene un gran componente psicógeno y el dolor, *per se*, conlleva a prestar mayor atención durante los procedimientos realizados, lo cual aumenta la generación de ansiedad y, por consecuencia, los niveles de dolor.¹² La distracción de la atención manipula la percepción del dolor, por tanto, disminuye la intensidad del mismo. El uso del visualizador bloquea el entorno del paciente, incluyendo el equipo a utilizar, al personal de salud y sus heridas, lo cual pudiera contribuir a aumentar la percepción del dolor por parte del paciente. Una vez involucrado en el mundo virtual, presta menor atención al proceso nociceptivo durante los procedimientos dolorosos.¹³

Algunas variables, como ansiedad, miedo, edad, sexo, raza o etnia, diagnóstico médico, experiencia en procedimientos médicos previos, temperamento y tipo de procedimiento médico, pueden afectar la eficacia de la distracción durante el procedimiento doloroso.¹⁰ **Figura 1**

La realidad virtual parece mostrar una distracción efectiva e interactiva para niños y adultos durante procedimientos dolorosos, incluyendo

tratamientos de lesiones por quemaduras.⁶ Aumenta la diversión, reduce el tiempo de procedimientos dolorosos y el tiempo de hospitalización, asimismo, favorece la epitelización de la lesión.² **Figura 2**

Un sistema de inmersión de realidad virtual difiere de la televisión convencional o videojuegos comerciales, ya que consiste en una computadora con microprocesador de alta velocidad, un



Figura 1. Factores que influyen en la percepción del dolor en el paciente quemado.



Figura 2. Movilización activo-asistida del miembro pélvico derecho de un paciente quemado en unidad de terapia intensiva con la implementación de realidad virtual.

casco o una pantalla montada en la cabeza de alta resolución, sonidos y entornos en 3D, *hardware* de tracción para la cabeza, el pie o ambos, y *software* especial para otorgar un medio virtual interactivo. En la actualidad existen otras modalidades sensoriales, como tracción-movimiento, sensaciones táctiles y auditivas. **Figura 3**

Las aplicaciones mejor conocidas incluyen varios simuladores de entrenamiento (por ejemplo, simuladores de vuelo), videojuegos y otros entrenamientos personales y terapia de



Figura 3. Movilización activo-asistida del miembro torácico izquierdo de un paciente quemado en unidad de terapia intensiva con la implementación de realidad virtual.

desensibilización (para el tratamiento de fobias y estrés postraumático).⁹ Se ha observado que se obtienen mejores resultados con la visualización de paisajes relacionados con montañas, bosques y mares, asimismo, con escenarios que al paciente le traigan recuerdos satisfactorios.

NEUROBIOLOGÍA DE LA REALIDAD VIRTUAL EN LA ATENUACIÓN DEL DOLOR

Existen múltiples estudios realizados por autores que han investigado las vías de señalización del dolor, las cuales tienen su origen en los cordones posteriores de la médula ósea, ascienden por la vía espinotalámica y terminan su señal en el tálamo, algunas de ellas, incluso, llegan a la corteza cerebral somatosensorial. Existen 2 tipos de fibras receptoras de dolor, las fibras A-delta y fibras C. Las fibras A-delta tienen mielina y conducen el impulso doloroso a una velocidad de 30 m por segundo. Las fibras C carecen de mielina y tienen una conducción del impulso doloroso de 0.5-2 m por segundo.

Mecánicamente, la inhibición de las fibras dolorosas puede ocurrir a través de la activación de sensaciones táctiles, las cuales inhiben las fibras del dolor en la médula ósea.

Atención, realidad virtual y dolor

Se tiene bien documentado que los coadyuvantes del manejo del dolor por distracción (por ejemplo, música) pueden disminuir la percepción del dolor de los pacientes. Se han realizado resonancias magnéticas nucleares durante la aplicación de terapias de distracción y se ha observado que las áreas que modulan el dolor están menos activas durante la distracción, mientras que las asociadas con la atención se encuentran con mayor actividad. Se han identificado principalmente con menor actividad áreas como el tálamo, la corteza insular y la corteza cingular anterior. En el área cingular se

ve incrementada la actividad durante la terapia de distracción.¹⁴

Hoffman y colaboradores investigaron la correlación entre la disminución del dolor durante la realidad virtual mediante imagen de RNM. Encontraron que había disminución de la actividad en al menos 5 regiones asociadas con el dolor.¹⁵

CONCLUSIONES

La realidad virtual es una herramienta útil para el control del dolor en pacientes quemados, si se asocia con otras alternativas como musicoterapia o aromaterapia, es un coadyuvante para la disminución del dolor en los pacientes sometidos a rehabilitación física, curaciones o movilización.

Es importante difundir este tipo de terapia de distracción en todos los centros de quemados como parte de la atención integral del paciente con el objetivo de disminuir la administración de tratamiento farmacológico, favorecer la comodidad del paciente y disminuir la ansiedad.

REFERENCIAS

1. American Burn Association. Public resources. Burn incidence and treatment in the United States. American Burn Association: EUA; 2016.
2. Scapin S. Virtual reality in the treatment of burn patients: A systematic review. *Burns* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.11.002>.
3. Abdi S, Zhou Y. Management of pain after burn injury. *Curr Opin Anaest* 2002; 15: 563-567. doi: 10.1097/00001503-200210000-00015.
4. Ashburn A. Burn pain: the management of procedural-related pain. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 365-371. doi: 10.1097/00004630-199505001-00006.
5. Scheffler M. Efficacy of non-pharmacological interventions for procedural pain relief in adults undergoing burn wound care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Burns* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.11.019>.
6. Carrougher GJ, Hoffman HG, Nakamura D, Lezotte D, Soltani M, Leahy L, et al. The effect of virtual reality on pain and range of motion in adults with burn injuries. *J Burn Care Res* 2009; 30: 785-791. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181b485d3.
7. Hoffman HG, Doctor JN, Patterson DR, Carrougher GJ, Furness TA 3rd. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain* 2000; 85: 305-309. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00275-4.
8. Chan EA, Chung JW, Wong TK, Lien AS, Yang JY. Application of a virtual reality prototype for pain relief of pediatric burn in Taiwan. *J Clin Nurs* 2007; 16: 786-793. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01719.x.
9. Sharar SR. Applications of virtual reality for pain management in burn-injured patients. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (11): 1667-1674. doi: 10.1586/14737175.8.11.1667.
10. Jeffs D. Effect of virtual reality on adolescent pain during burn wound care. *J Burn Care Res* 2014; 35: 395-408. doi: 10.1097/BCR.000000000000019.
11. Kenney MP, Milling LS. The effectiveness of virtual reality distraction for reduction pain: a meta-analysis. *Psychology of consciousness: Theory Research Practice* 2016; 3: 199-210. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/cns0000084>.
12. Wismeijer A, Vingerhoets A. The use of virtual reality and audiovisual eyeglass system as adjunct analgesic techniques: a review of the literature. *Ann Behav Med* 2005; 30: 268-278. doi: 10.1207/s15324796abm3003_11.
13. Morris L, Louw QA, Grimmer-Somers K. The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients. A systematic review. *Clin J Pain* 2009; 25: 815-826. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181aaa909.
14. Gold JI, Belmont KA, Thomas DA. The neurobiology of virtual reality pain attenuation. *Cyberpsychology Behav* 2007; 10: 536-544. doi: 10.1089/cpb.2007.9993.
15. Hoffman HG, Richards TL, Coda B, Bills AR, Blough D, Richards AL, et al. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *Neuroreport* 2004; 15: 1245-1248. doi: 10.1097/01.wnr.0000127826.73576.91.

Las coreas

Choreas.

Guillermo Murillo-Godínez

INTRODUCCIÓN

El Diccionario de la Real Academia Española distingue entre “la corea”, un tipo de danza, y “el corea”, una enfermedad del sistema nervioso central;¹ sin embargo, en medicina no tiene sentido esa distinción, pues ambas palabras derivan del mismo sustantivo latino, que se viene utilizando desde hace más de tres siglos, para designar el trastorno neurológico.²

La palabra corea deriva del latín *chorea* y éste del griego, *khoreía*, que significa baile o danza coral.^{3,4,38} La afectación neurológica se caracteriza por movimientos arrítmicos, involuntarios, enérgicos, rápidos y con sacudidas, habitualmente bilaterales, aunque también pueden ocurrir con unilateralidad (hemicorea) en el 20-30% de los casos. Anatómicamente se ha encontrado afectación del sistema motor extrapiramidal; el síndrome motor extrapiramidal tal como lo conocemos hoy fue delineado por primera vez sobre bases clínicas y así nombrado por Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), en 1912, en la enfermedad que ahora lleva su nombre y que llamó degeneración hepatolenticular.^{4,152}

LAS COREAS

Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, llamado Paracelso (1493-1541), introdujo la palabra *corea*^a como término médico.⁶

^a Diferenciaba tres tipos: natural, dependiente de la alteración de los fluidos corporales, imaginativa o estimativa (antes llamada coreomanía), y la asociada con deseos sensuales, dependiente de la voluntad, llamándola lasciva.^{33,147}

Medicina Interna, Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: 7 de junio 2022

Aceptado: 3 de agosto 2022

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:
Murillo-Godínez G. Las coreas. Med Int Méx 2023; 39 (1): 147-166.

Hay diferentes condiciones, enfermedades y medicamentos que pueden cursar con manifestaciones coreicas, como se puede apreciar en el **Cuadro 1** (modificado de las referencias 4,12, 39, 49, 63 y 147).

Corea de Huntington

En 1832 el médico inglés Elliotson notó que cuando la corea “ocurre en adultos, está frecuentemente relacionada con parálisis, idiotismo, e incurabilidad”, además, refería que “parece surgir en su mayor parte de algo en la constitución original del cuerpo, porque a menudo la he visto

hereditaria”. En 1841 Charles Oscar Waters, de Nueva York, escribió sobre un trastorno conocido popularmente como “magrums” (“inquieto” en holandés) y dio una descripción concisa del síndrome, probablemente la ahora llamada enfermedad de Huntington, para la primera edición del texto *La práctica de la medicina*, compilado por Robley Dunglison en 1842. George Huntington (1850-1916; **Figura 1**), en 1872,⁶² describió sus observaciones sobre la corea de pacientes que su padre (George Lee) y su abuelo (Abel) tuvieron a su cargo en East Hampton, Long Island, Nueva York, enfermos originarios de East Anglian, Suffolk, Inglaterra;¹⁴⁵ la corea de

Cuadro 1. Causas de corea

Causas	Coreas
Hereditarias	Enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, ⁸² neuroacantocitosis (enfermedad de Levine-Critchley) (gen VPS13A); ¹²⁷ corea-acantocitosis y síndrome de McLeod (Xp21.1, OMIM ^a 300842), ¹⁴⁷ ataxia telangiectásica, síndrome de Lesch-Nyhan, atrofia dentatorubropalidolisiánica (12p13.31, OMIM 125370, gen DRPLA), gangliosidosis, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, corea hereditaria benigna (genTITF-1, cromosoma 14q13, OMIM 118700), ¹⁴⁷ ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Hallervode-Spatz
Infecciosas, parainfecciosas y autoinmunitarias	Corea de Sydenham, encefalitis vírica (paperas, sarampión, varicela), COVID-19, ⁴⁴ VIH, virus de Epstein-Barr, encefalitis de Rasmussen, toxoplasmosis, cisticercosis, difteria, sífilis, escarlatina, endocarditis bacteriana
Enfermedades sistémicas	Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, policitemia rubra vera o enfermedad de Váquez-Osler (corea eritrémica), ¹¹¹ porfiria aguda intermitente, esclerosis múltiple
Metabólicas y endocrinas	Hipo-hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, hipo-hipernatremia, hiperosmolaridad, hipo-hiperglucemia, ⁷³ hipocalcemia, embarazo (corea gravidarum), ⁷² insuficiencia hepática o renal, feocromocitoma
Por sustancias y medicamentos	L-dopa, agonistas dopaminérgicos, fenitoína, estrógenos, alcohol etílico, anticonceptivos orales, ³⁴ fenotiacinas, butirofenonas, benzamidas, cocaína, monóxido de carbono, metanol, manganeso, tolueno, mercurio, organofosforados, flunaricina, cinaricina, verapamilo, litio, baclofeno, digoxina, antidepresivos tricíclicos, ciclosporina, esteroides, teofilina, propofol, anticolinérgicos, carbamazepina, ácido valproico, anfetaminas, metilfenidato, ipratropio-salbutamol ¹⁴⁸
Por lesión estructural y otras condiciones	Infarto del núcleo subtalámico, tumores del sistema nervioso central, hematoma subdural, postalamotomía, infarto y hemorragia cerebral, enfermedad de Moya-Moya, ⁴⁷ postrasplante cardíaco (corea posbomba), mielinólisis extrapontina, traumatismo craneoencefálico, encefalomielitis aguda diseminada, encefalitis antirreceptor NMDA, paraneoplasia, metástasis ¹²²

^a Online Mendelian Inheritance in Man[®]. An online catalog of human genes and genetic disorders (<https://www.omim.org>)



Figura 1. George Huntington.

Huntington está asociada con mutaciones en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3, OMIM 143100), en el extremo 5' se ha delimitado el *interesting transcript 15* (IT15), que codifica la proteína huntingtina.^{145,155} Esta enfermedad es causada por una expansión de repetidos del codón citosina-adenina-guanina –CAG– (normal < 27, 27-35 no penetrante, 36-39 penetrancia reducida, > 39 diagnóstico) en el gen; la longitud de la repetición guarda correlación inversa con la edad de comienzo, de modo que cuanto más larga es la repetición, mayor es la probabilidad de un comienzo temprano;¹⁵⁵ es un padecimiento de tipo autosómico dominante.¹⁴⁶ También se le conoce como corea mayor y a la corea de Sydenham, como corea menor;³⁸ se ha reportado el caso de concomitancia de ambas coreas.⁴³ Es un padecimiento que provoca la degeneración de las neuronas pequeñas del núcleo caudado

y del putamen, de las de los lóbulos frontales y del cerebelo, lo que trae como consecuencia la aparición de movimientos coreicos y alteraciones en las funciones cerebrales superiores y en la marcha; los síntomas aparecen a la edad promedio de 35 años (2 a más de 80 años);¹⁵⁵ afecta igual a uno y otro sexo; la prevalencia en el hemisferio occidental varía entre 4-20 por 100,000 personas, 5-10 por 100,000 en Estados Unidos, la mayor parte de Europa y Australia, 0.4 por 100,000 en Asia (Japón, China), y cifras similares se encuentran en Finlandia y África;¹⁵⁰ en Iberoamérica las incidencias más altas se encuentran en Venezuela (7 por 100, en Maracaibo)¹⁵³ y Perú;¹⁴² en la Ciudad de México la prevalencia estimada es de 4 por 100,000.¹⁵¹ Su cuadro clínico se distingue por manifestaciones motoras tipo corea, trastornos cognitivos y síntomas psiquiátricos.^{145,146} En la fase inicial del padecimiento, aparecen cambios en la conducta del paciente, tales como dejadez hacia su persona, falta de interés hacia el trabajo, torpeza al realizar movimientos voluntarios ya sabidos, estado de ánimo cambiante, así como lo que se conoce como “ideas de referencia”, que consisten en que la persona cree que lo que se dice o se realiza a su alrededor tiene como fin molestarlo, corregirlo o alabarlo. Después aparecen movimientos coreicos que se exacerban cuando el enfermo se emociona, estos movimientos persisten. Algunos enfermos que sufren este padecimiento desde los primeros años de la vida, en lugar de tener movimientos coreicos, sufren rigidez muscular con falta de movilidad.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, se observa: degeneración de las neuronas pequeñas del núcleo caudado y del putamen, proliferación de los astrocitos y aumento del lipocromo en las neuronas; existe, asimismo, degeneración de las neuronas de la parte más anterior de los lóbulos frontales y del cerebelo. El análisis histoquímico puede mostrar mayor depósito de hierro en el caudado y en el putamen. Se

han encontrado cifras bajas de ácido gammaaminobutírico en el cuerpo estriado y aumento de la cifra de alanina sérica; también aumento del ácido acetilneuramínico en el plasma y deficiencia de acetiltransferasa de colina.¹⁴¹ En los estudios de imagen, las astas frontales de los ventrículos laterales están dilatadas y redondeadas como consecuencia de la atrofia del caudado. Se ha descrito hiperintensidad de señal en el putamen y en el globo pálido y suele haber atrofia frontal; la PET muestra hipometabolismo y la SPECT revela hipoperfusión en los núcleos caudados.¹⁴³ El instrumento para evaluar al paciente con enfermedad de Huntington es la escala unificada de la enfermedad de Huntington (*Unified Huntington's Disease Rating Scale –UHDRS–*).¹⁴⁶ El diagnóstico diferencial incluye: los tipos 1-3, 6, 7 y 17 de la ataxia espinocerebelosa (6q27, OMIM 607136); atrofia dentato-rubro-palidoluisiana (12p13.31, OMIM 125370); enfermedad de Machado-Joseph (14q32.12, OMIM 109150) y la atrofia muscular espino-bulbar.¹⁴⁶ El tratamiento es sintomático; la tetrabenazina es un inhibidor reversible del transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT-2), que inhibe principalmente la dopamina y, en menor grado, la serotonina y la norepinefrina; a dosis de 100 mg al día produce mejoría transitoria en el 80% de los casos; los efectos secundarios incluyen parkinsonismo, depresión y trastornos del sueño. La deutetrabenazina parece tener menor incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos; se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la seguridad y el potencial terapéutico de oligonucleótidos antisentido por vía intratecal para reducir la expresión de la huntingtina uniéndose al ARNm.¹⁴⁴ Se ha estudiado la cirugía del globo pálido (pálidotomía) y estimulación cerebral profunda.¹⁴⁷ La duración del padecimiento varía entre 10 y 25 años, con el último tercio con incapacidad progresiva; la mortalidad es de 2-3 pacientes/millón habitantes al año.¹⁴⁵ La detección genética presintomática conlleva dilemas éticos: algunos consideran irresponsable diagnosticar prematuramente a los pacientes cuando no se dispone

de ningún remedio, otros piensan que es un derecho individual conocer y planificar el futuro, el hecho de que un miembro de la familia tenga una prueba positiva revela de forma inmediata que hay muchos otros con riesgo, etc.^{145,155} Las tasas de suicidios consumados varían del 3 al 7%, mientras que los intentos de suicidio pueden ocurrir en el 25% de los pacientes.¹⁴²

Corea de Sydenham

La descripción inicial de la ahora llamada corea de Sydenham fue hecha por el alemán Gregor Horst (Horstius; 1578-1636) en 1625; pero, en 1686, Thomas Sydenham (1624-1689; **Figura 2**) hizo la descripción más completa y precisa del problema en un trabajo titulado *Schedula Monitoria de Novae Febris Ingressu*^b; en donde decía: "...in quadam convulsionis specie quae Chorea Sancti Viti vulgo appellatur^c..."^{6,7,38} y refería que "cuando el enfermo quiere acercarse un vaso a la boca, no lo logra sino después de mil gesticulaciones, a manera de un titiritero, hasta que, si llega a encontrar la boca, lo vacía rápidamente de un trago: se creería que trata de divertir a los que le miran".¹⁰⁷

Otros sinónimos de la corea, enfermedad o síndrome de Sydenham han sido: corea común, simple, juvenil, vulgar, infecciosa, reumática y aguda,^{10,32,131} además, de los sinónimos que involucran a diversos santos: mal, danza o baile de San Antonio, de San Juan.³

La corea de Sydenham está relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes* (o *S. β-hemolítico* del grupo A de Lancefield^d), causa que se estableció en 1931, gracias a los trabajos

^b Calendario de advertencia para fiebre de nueva entrada.

^c En forma de convulsión que comúnmente se llama corea de San Vito.

^d De acuerdo con la composición antigénica de los carbohidratos de la pared celular, descrita por Rebecca Craighill Lancefield (1895-1981) en 1933.



Figura 2. Thomas Sydenham.

epidemiológicos de Alvin F Coburn (1899-1976) y de WR Collis (1900-¿?).⁶ Se piensa que la producción de anticuerpos frente al estreptococo reacciona con antígenos específicos localizados en las neuronas que median centralmente los movimientos coreicos; se han encontrado anticuerpos dirigidos contra neuronas de los núcleos caudado y subtalámico,^{4,7,36,83,84} la población CD14 ha mostrado mayor frecuencia de monocitos CD80+.⁴⁵ Se han descrito infiltrados perivasculares, arteritis y hemorragias petequiales en el caudado-putamen y otras regiones cerebrales.³² En las necropsias también se describen: edema cerebral, inflamación de la pared de las arteriolas y de los capilares con proliferación

de las células subendoteliales, en algunos casos hay hemorragias pequeñas y diapedesis, a veces hay infiltración fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos, pérdida de las neuronas e Isaac Costero T describió también gran activación de la microglía que llega a formar verdaderos acúmulos; no se han encontrado nódulos de Aschoff.¹⁴¹

La asociación entre la corea de Sydenham y la fiebre reumática fue hecha por vez primera, en 1831, por Richard Bright (1789-1858);⁶ forma parte de los criterios mayores de Jones^e para el diagnóstico de fiebre reumática aguda³⁷ y se presenta en ésta en un 10 al 20% de los casos;^{12,18} cuando se manifiesta como criterio mayor único (“pura”), hay mayor probabilidad de cardiopatía reumática, por lo general valvulopatía mitral, por lo que los pacientes deben ser evaluados ecocardiográficamente.^{19,20,110} Cabe anotar que Rafael Lucio Nájera (1819-1886), en su Manual de Patología Interna, obra comúnmente conocida entre los estudiantes como *Toros de Lucio*, fue el primero en relacionar la corea con la cardiopatía;²¹ asimismo, se ha visto que los pacientes que van a padecer fiebre reumática clásica primero muestran alteraciones psíquicas y motoras no específicas antes que ocurra la corea de Sydenham.⁷⁸

Aún es común en los países subdesarrollados^{74,76,79,80,81} e, incluso, persiste en los industrializados;^{88,105} más del 80% de los casos ocurren entre los 5 y 15 años (media: 8.4 años), es rara en adultos^{134,135} y hay predominio en el sexo femenino (8:1-2).^{7,32,125,141} La incidencia mundial anual es de 300,000 a 350,000 casos por año.⁶³ En México, ocurre sobre todo en la

^e De Jones T Duckett (1899-1954); los criterios mayores son: carditis, corea, eritema marginado, poliartritis migratoria y nódulos subcutáneos de Meynet (de Paul CH Meynet 1831-1892), y los menores: poliartralgias, VSG o PCR elevadas, fiebre y prolongación del intervalo PR; no es común la manifestación a la par, de la poliartritis y la corea;^{60,63} el diagnóstico de fiebre reumática aguda requiere dos manifestaciones mayores o una manifestación mayor y dos menores, y evidencia de infección por estreptococo grupo A.

mesa central y en la del norte y predomina en el otoño.¹²⁵

De acuerdo con el tiempo de evolución, puede ocurrir en forma aguda o tardía, ya que puede iniciar uno a seis meses después de la infección estreptocócica y remitir en una semana a dos años, con promedio de duración de 8 a 15 semanas; la muerte es muy rara^{130,132} y puede ser consecuencia de agotamiento.¹³⁹ A menudo es asimétrica y puede ser unilateral en el 20% de los casos;⁷ la afección de los miembros pélvicos puede ocasionar la llamada “marcha de payaso o de polichinela o del hombre de hule”.^{109,112}

Existen varios signos típicos:

- La “mano o signo del ordeñador –de ordeñar, de lechera–”: prensión alternante de la mano del examinador.^{123,128}
- La “mano coreica”, descrita por Warner y denominada así por Wilson: concavidad de la mano extendida por flexión del carpo con extensión de los dedos (acucharamiento).¹²⁸
- La “lengua en resorte”: la lengua no puede mantenerse protruida más de unos pocos segundos, pues muestra movimientos reptantes y rápidos.
- El “signo pronador –de la pronación–”: los brazos y las palmas giran hacia afuera cuando se mantienen por encima de la cabeza, o supinación y pronación de las manos al tener los brazos extendidos.^{12,58}

-Signo o reflejo tónico de Gordon^f o fenómeno del péndulo –reflejo pendular–: cuando se efectúa el reflejo patelar la pierna puede permanecer

elevada más tiempo que en los sujetos sanos, o caer parcialmente y volver a elevarse.^{14,58,59,66}

-Signo de Czerny: depresión abdominal inspiratoria, por alteración de la coordinación de los movimientos diafragmáticos e hipotonía muscular.^{126,133}

La corea tiende a exacerbarse con el estrés, con la observación y a remitir con el sueño. En raras ocasiones (menos del 2% de los casos) hay debilidad extrema (corea paralítica o *mollis* –del latín suave–).^{13,14}

Existe una escala, desarrollada en la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), para calificar la gravedad de la corea de Sydenham en forma cuantitativa, la cual consta de 21 ítems y cada uno se puntúa desde 0 (sin síntoma o signo) hasta 4 (discapacidad grave); la escala se conoce como USCRS^g (ver apéndice IV)¹⁵ y permite discriminar entre procesos agudos, recurrentes, persistentes y en remisión.⁴⁰

Se considera que en las coreas existe hiperactividad dopaminérgica e hipoactividad glutamatérgica y GABAérgica;^{39,113} una de las teorías fisiopatológicas es la de Bucy, para quien los movimientos son secundarios a la liberación de la actividad espontánea de la corteza cerebral premotora, normalmente controlada por los sistemas inhibidores; este circuito inhibitor estaría formado por las áreas premotoras 8s y 4s, el núcleo caudado, el núcleo pálido, el tálamo y nuevamente la corteza cerebral.¹²¹

Por medio de imagenología: IRM,^{35,85,89,90} SPECT,⁸⁶ PET⁸⁷ se han demostrado alteraciones en el cuerpo estriado (núcleo caudado más lenticular –globo pálido más putamen–);⁴ en la

^f Existen también otros llamados signos de Gordon: en la meningitis,¹³⁶ en la hemiplejía o en las afecciones cerebrales, y en la caquexia cancerosa.¹³⁷

^g De *University Sydenham's Chorea Rating Scale*; algunos ítems tales como el seguimiento ocular y la agilidad de las piernas, derivaron de la escala previamente publicada para la corea de Huntington.^{15,41}

electromiografía, las ráfagas de actividad duran más de 100 milisegundos.⁷

Debe establecerse diagnóstico diferencial con los tics, los cuales son de localización centrípeto, de carácter repetitivo, con un tono muscular normal y con ausencia de extinción motora postular.¹⁴⁰

El tratamiento de esta corea, además de los antibacterianos (penicilina o alternativas similares), puede incluir (también en la corea de Huntington): benzodiacepinas (clonazepam),¹⁴⁰ valproato,^{16,95,96} carbamacepina,^{64,75,94} haloperidol,⁹¹ risperidona, fenobarbital, corticosteroides,^{46,101,102,103,104,141} tetrabenazina,⁷¹ levetiracetam,⁹³ clonidina, guanfasina, clorpromazina, pimozida,⁹² inmunoglobulina^{97,98,99} o plasmaféresis;^{7,12,13,17,39,42,50,63,100} es de notar que algunos de los medicamentos prescritos en la terapéutica, como fenotiacinas, butirofenonas, corticosteroides y carbamazepina, también pueden causar corea (**Cuadro 1**). En tiempos pasados el tratamiento consistía en la administración de bromuros, hidrato de cloral, y los llamados licor de Fowler, licor de Boudin y las píldoras de Bing, compuestos que contenían arsénico.^{59,107,133}

Algunos incluyen esta corea entre los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con el estreptococo (PANDAS^h);^{22,129} se especula que un marcador linfocitario de tipo B que actuaría como aloantígeno (D8/17) estaría relacionado con una predisposición familiar para la aparición de trastornos del movimiento relacionados con los ganglios basales y desencadenados por infecciones estreptocócicas, tanto en la corea reumática como en los PANDAS;⁷⁰ también debe notarse la existencia de una atmósfera psicológica anormal de mayor inestabilidad

^h De *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococci* (PANDAS, también incluye: tic crónico, trastorno obsesivo compulsivo –TOC– y síndrome de Tourette).

dentro de las familias de pacientes reumáticos, en comparación con las familias de control.⁷⁷ Cuando las manifestaciones psiquiátricas llegan al grado de psicosis se habla de *corea insaniens* (lat. loco) o maniaca.^{14,118}

Thomas Sydenham

“...el honrado y excelente doctor Sydenham, cuya razón fue muy superior a la mía...”

The ancient physician's legacy to his country
(1732)

THOMAS DOVER (1660-1742)⁵¹

Thomas Sydenham, el “*Hipócrates inglés o británico*” o “*el Hipócrates de su siglo*”, nació el 10 de septiembre de 1624, en Wynford-Eagle, en el condado de Dorset, Inglaterra, donde su padre tenía una casa de campo; fue hijo del hacendado puritano del sur de Inglaterra William Sydenham y de Mary Jeffrey, quien fue asesinada, en julio de 1644, por una partida de dragones realistas; sus estudios iniciales los realizó en la Dorchester Grammar School; ingresó al bachillerato de medicina el 1 de julio de 1642, en el Magdalen (Hall) College de Oxford, graduándose el 14 de abril de 1648; en 1645 también estuvo en el Wadham College;¹¹⁵ anduvo en la Universidad de Montpellier y en el All Souls College de Oxford, en donde fue nombrado *senior* becario; presentó su tesis doctoral en 1674, en Pembroke Hall de la Cambridge University, pues tuvo que interrumpir sus estudios para servir durante la Guerra Civil contra Carlos I (1642-1649) como corneta, al lado de Oliver Cromwell (1559-1658); él, su padre y cuatro de sus hermanos (entre ellos Francis) participaron en los combates de Sherborne, Corfe Dorchester y Weymouth, en donde resultó herido; después fue capitán de caballería, participando en las batallas de Stirling –donde murió su hermano John– y Worcester, en donde resultó herido, se le llamó por ello “soldado convertido en médico”.¹⁰⁸ Ejerció

en Londres; debido a sus opiniones políticas no pudo ser miembro del Real Colegio de Médicos; contrajo matrimonio, en 1655, en Windford Eagle, con Mary Gee, con quien tuvo tres hijos; en su propio historial médico describió haber padecido gota durante 29 años según unos (o 34 según otros), litiasis renal, falleciendo por las complicaciones de ésta, según unos, o por disentería crónica, según otros;¹²⁴ murió en su casa de Pall Mall, en Londres, el 29 de diciembre de 1689, siendo velado en la iglesia de St. James y enterrado en la Abadía, en Piccadilly, Westminster, Londres, en donde el Colegio de Médicos hizo colocar, en 1810, una lápida en su memoria. En su epitafio se lee: “*Propre hunc locum sepultus est Thomas Sydenham Medicus in omne aevum nobilis*”. Entre sus obras figuran: *Methodus curandi febres*ⁱ (1666), *Observations Medicae circa morborum acutorum historiam et curationem*^k (1676), *Epistles to Dr. Brady and Dr. Paman* (1679), sobre el tratamiento de las enfermedades venéreas, fiebres y reumatismo, *Epistolary Dissertation to Dr. Cole* (1681), sobre la viruela y la histeria,⁶⁷ y *Tractatus de Podagra et Hydropel*^l (1683). Sus autores favoritos fueron Hipócrates, Cicerón, Bacon y Cervantes.¹⁰⁸ Aunque abogaba por las sangrías como método terapéutico, lo hacía con relativa moderación, en comparación con sus contemporáneos y seguidores.¹³⁸

Sydenham clasificó las enfermedades en agudas y crónicas, atribuyendo a las primeras alteraciones atmosféricas, las cuales tenían a Dios como autor, y a las segundas el régimen de vida del enfermo;⁶⁵ fue el primero en diferenciar la poliartritis febril aguda –ahora fiebre reumática

aguda– de la artritis reumatoide, en su *Opera universa (omnia)* (1685); introdujo el hierro en el tratamiento de la antigua clorosis (ahora anemia ferropénica), la quina en el del paludismo, y reintrodujo el mercurio para tratar la sífilis; describió la escarlatina^{5,6,21,25,51,55,57,116} y comenzó a reflexionar sobre la esencia de la diabetes mellitus, a la que ubicó como enfermedad sistémica de la sangre, producto de una digestión defectuosa que hace que parte del alimento sea excretado por la orina.⁶⁵

El nombre de Thomas Sydenham también se asocia con las gotas o láudano y con una tos característica (ver apéndices II y III).

“... Espero que en nuestra época haya muchos que sigan su ejemplo [de Sydenham] y, por medio de observaciones prácticas y exactas, que él afortunadamente inició, aumenten la historia de las enfermedades... en lugar de llenar el mundo con visiones agradables pero inútiles por medio de hipótesis especulativas...”

JOHN LOCKE (1632-1704) al Dr. Molyneux⁵⁴

San Vito

Vito (**Figura 3**), Guido, Guy¹¹ o Gil, es un santo de la Iglesia católica; nació en Mazara del Vallo en c. 290; fue hijo del senador pagano Hylas, de Sicilia; según algunos, Hylas reprendió a Vito, sin éxito, pues éste empezó a obrar milagros, por ser cristiano; según otros, además, lo encerró en un calabozo, y al espiarlo por la cerradura, quedó deslumbrado por una visión angélica, recuperándole el hijo la visión.³⁰ El santo fue martirizado: según la leyenda piadosa, en una ocasión, los verdugos quedaron paralizados, cayendo después presa de horribles convulsiones;⁹ también se dice que salió ileso de un caldero y de un foso con leones;³⁰ la misma leyenda cuenta que, cuando el emperador ofreció a Vito

ⁱ “Cerca de este lugar está enterrado Thomas Sydenham, médico noble para toda la eternidad”.

^j Método para curar las fiebres.

^k Observaciones médicas sobre la historia y curación de las enfermedades agudas.

^l Tratado sobre la gota y la hidropesía.



Figura 3. San Vito.

adoptarlo si se convertía al paganismo, al negarse, fue condenado a muerte; murió decapitado en c. 300-304 (algunos precisan que el 15-06-303), en Sicilia o en Lucania (imperio romano), o en la provincia de Matera, Italia, quizá a la edad de 7-14 años, durante la persecución de Cayo Aurelio Valerio Diocleciano Augusto (244-311), cuando éste era gobernador de Sicilia, junto con sus ayos (*ayo*, del gót. *hagja*, guardia):

su nodriza Crescencia y su maestro Modesto; su festividad se celebra el 15 de junio en el calendario litúrgico. Inicialmente fue enterrado en Florencia en el año 672, fue transferido a Apulia y en 836 a Saint Denis y luego a Corvey, Alemania.³³ Las reliquias de Vito se conservan en París, Praga (el cráneo), Bamberg y Omega.⁸ Se le representa con una palma como símbolo del martirio. Al principio su fama de santo milagroso abarcaba a todas las enfermedades, pero poco a poco se fue particularizando a la rabia y a las posesiones demoniacas.³³ En el mes de julio de 1374 comenzó en Aquisgrán, Alemania, una extrañísima epidemia: hombres y mujeres empezaron a bailar y a moverse en violentas contorsiones hasta caer agotados para seguir así durante días. La epidemia (plaga convulsiva)¹³³ se extendió por las comarcas vecinas y poco a poco alcanzó a otros países como Francia, los Países Bajos e Italia. En este último los médicos creyeron encontrar el origen de la enfermedad en la picadura de la tarántula, por lo que la denominaron tarantismo,³³ pero solo era un fenómeno psíquico de masas en el que el único contagio sería la imitación y la fascinación desatada por el espectáculo de las grandes comitivas de convulsos bailarines. En la ciudad de Estrasburgo, un magistrado decidió que todos los danzantes fuesen llevados hasta una capilla bajo la advocación de San Vito. No se saben los motivos que tuvo aquella autoridad para elegir esa capilla, pero el caso es que los monjes que custodiaban el templo debieron hacer una labor muy eficaz para que cesara la locura colectiva y desde entonces San Vito fue invocado en todos los lugares como divino intercesor contra el mal que además tomó su nombre.^{31,33} Entre los santuarios que se levantaron en honor de San Vito, el de Dresselhausen, cerca de Ulm, fue célebre por los mismos motivos.²⁸ Las madres en la Edad Media encomendaban a sus hijos al santo, cuando éstos sufrían el problema coreico,¹⁰ pues existía el rumor de que cuando el santo iba a presentarle el cuello a la espada, le pidió a Dios

que le permitiera proteger de la enfermedad de la corea a todos aquellos que conmemoraran el día de su martirio y ayunaran esa noche, y que entonces se escuchó una voz que venía del cielo y dijo: “Vito, tu petición ha sido aceptada”³³ y peregrinaban a sus templos consagrados. En el siglo XVI, algunos alemanes creían que podían obtener buena salud por un año al danzar frente a una estatua de San Vito en su día de fiesta. Éstas son las razones que debió haber tenido Thomas Sydenham, un puritano ferviente, para mencionar el nombre del santo en relación con la corea que describió. También se dice que la razón de asociar la corea con San Vito es porque el santo curó al hijo de Diocleciano, que estaba endemoniado y la corea tiene alguna semejanza con las contorsiones de los poseídos.³⁰

EPÍLOGO

Otros autores han llamado corea mayor o magna a la propia del histerismo (también llamada histeroepilepsia);^{59,107} a la corea de Huntington le denominan corea crónica progresiva o corea del adulto¹⁵⁴ y a la secundaria a lesiones ateroscleróticas cerebrales, corea crónica senil; asimismo, ya es poco frecuente encontrar en los textos médicos la llamada corea eléctrica o síndrome de Dubini (1845-6) o de Hensch (1861)¹¹¹ o de Bergeron (1880), o electroepilepsia (Tordeus, 1883); fue llamada eléctrica, porque las contracciones repetidas de los músculos de la nuca y del hombro, rápidas y vibrantes, recordaban las descargas por corriente eléctrica.^{10,61,106} Asimismo, se consideraba la existencia de la llamada corea diafragmática o *flutter* diafragmático (corea de Schroetter)¹¹⁸ como un grado intermedio entre el hipo aislado y el hipo persistente o mal hipante; también se describía la llamada corea fibrilar de Morvan (1890) (Morván, Morban),^{111,114,117} la corea de Brissaud (1896), o variable de los degenerados,^{114,120} la corea de Friedreich, la corea de Bamberger¹¹⁹ y la corea tetanoide, descrita por Gowers, en 1888.¹¹⁸

La denominación popular no siempre ha coincidido con la realidad médica: durante años, la población de San Luis, en el estado de Zulia, en Venezuela, fue objeto de atención debido a que muchos de sus pobladores “danzaban” como en el *mal de San Vito*, llamándolos *Sanviteros*; sin embargo, en 1955, el médico Américo Negrette (1924-2003) concluyó que estos sujetos padecían corea de Huntington.^{23,69}

APÉNDICES

I. Sentencias sydenhamianas y párrafos autobiográficos

“De los remedios que ha dado Dios al hombre para aliviar su sufrimiento, ninguno es tan universal y eficaz como el opio. Si echáramos todos los medicamentos al mar, menos el opio, sería una gran desgracia para los peces y un gran beneficio para la humanidad” (1680).¹¹⁶

“Hubiera renunciado al ejercicio de la medicina, si no contara con un medicamento tan eficaz como el opio para calmar el dolor”.²⁴

“*Nollem esse medicus sine opio*”^{m, 53}

“¿Anatomía?, ¿botánica?, todo eso está muy bien, pero no sirve para nada, qué tonterías, señor; conozco una vieja en Couvent Garden que sabe mucha botánica, y en cuanto a la anatomía, mi carnicero diseca una articulación perfectamente. No, joven amigo, no, todo eso son fruslerías; usted debe ir junto al lecho del enfermo si quiere aprender lo que es la enfermedad” (Sydenham al médico Hans Sloane [1668-1753], recién graduado, que acudió con Sydenham con una carta de presentación que aludía a su excelente preparación botánica y anatómica).^{51,68}

“Conviene, en primer lugar, reducir todas las enfermedades a especies ciertas y determinadas,

^m No quisiera ser médico sin opio.

enteramente con la misma exactitud con que vemos que lo hacen los escritores de botánica en sus fitologías”.

“El deber del médico es, simplemente, limitar sus observaciones a la ‘cáscara externa de las cosas’, puesto que Dios ajustó sus facultades a la sola percepción de la superficie de los cuerpos y no a los recónditos y minúsculos procesos de ese ‘abismo de causa’ que es la naturaleza” (el puritano Sydenham, rechazando los descubrimientos microscópicos).²⁵

“Ciertas enfermedades son causadas por partículas que están diseminadas por toda la atmósfera y que poseen cualidades antagónicas de las de los humores del cuerpo; una vez que esas partículas consiguen entrar en nuestro cuerpo se mezclan con la sangre y son así distribuidas por todo el organismo. Algunas otras enfermedades deben su origen a fermentaciones o putrefacciones de los humores, que varían en su naturaleza –en algunos casos los humores son excesivos en cantidad, mientras que en otros son malos de calidad, y en cualquiera de los dos casos el cuerpo se encuentra incapaz de asimilarlos primero y expulsarlos después–, un estado de cosas que no puede continuar durante mucho tiempo sin producir efectos nocivos. Lo que el paciente ve como los síntomas de su enfermedad no es la obra de la partícula maléfica traída por el aire o de la putrefacción de uno de los humores, sino la indicación de que la fuerza vital está haciendo lo que puede por destruir, asimilar o expulsar a los agresores, de modo que no puedan establecerse en el cuerpo del paciente. Lo que la gente piensa que es una enfermedad aguda puede, pues, muchas veces considerarse realmente como un saludable esfuerzo hecho por la naturaleza para expulsar del cuerpo, o del sistema, de cualquier modo posible, el material morbífero, procurando con todas sus fuerzas la salud del enfermo (*vis medicatrix naturae*)”.⁵⁶

²⁵ El poder curativo de la naturaleza.

“Después de estudiar medicina durante unos años en la Universidad de Oxford, regresé a Londres e inicié la práctica de mi profesión. Como me consagré con todo el celo posible al trabajo que tenía que realizar, no pasó mucho tiempo sin que me diera completa cuenta de que el mejor camino para incrementar el propio conocimiento de la medicina era el de comenzar a aplicar, en la práctica, los principios que uno podía haber ya adquirido; y así llegué a convencerme de que el médico que estudia diligentemente, con sus propios ojos –y no por intermedio de los libros– los fenómenos naturales de las diferentes enfermedades, debe necesariamente sobresalir en el arte de descubrir lo que, en cualquier caso dado, son las verdaderas indicaciones en cuanto a los adecuados remedios a emplear. Ese era el método en el que puse mi fe, enteramente persuadido de que, si tomaba por guía la naturaleza, nunca me apartaría mucho del camino acertado, aun cuando algunas veces tuviera que verme atravesando terrenos enteramente nuevos para mí”.⁵⁶

II. Láudano o gotas de Sydenham

Al 10% por maceración
Tintura alcohólica aromatizada de opio

Opio en polvo 100.00
Titulada al 1/40 de polvo de opio

Azafrán 50.00
Titulada al 1/100 de morfina (Codex)

Esencia de canela de Ceylán 16 gotas
Dosis máxima para una dosis 2 g

Esencia de clavo 16 gotas
Dosis máxima *pro die* 6g (52)

Ácido acético 8.00

Alcohol a 30° hasta 1,000.00

Macérese el azafrán en la mitad del alcohol por cinco días y agitando algunas veces; se recoge el azafrán y se vuelve a macerar en el resto del alcohol. Mientras tanto, en el primer líquido se pone el opio pulverizado, agregado por pequeñas porciones, y agitando a fin de evitar que se forme una masa en que no penetre el disolvente, se agrega el ácido acético y se deja en maceración por 15 días, agitando con frecuencia; pasado este tiempo, se cuela por manta sin aderezo y después se filtra. Se reúne con el líquido en que se macera el azafrán, que también se filtra, se prensan los residuos, se añaden las esencias y se completa el volumen a 1000 cc con alcohol de 30°.29 Cada 4 g contienen 0.5 g de opio.26

Paracelso introdujo el opio en Alemania con el nombre de láudano.53

III. Tos de Sydenham

Tos producida por el espasmo –histérico– de los músculos respiratorios.27 En relación con la tos, cabe señalar que Sydenham también fue el primero en aplicar, en 1670, el término *pertussis* (del lat. *per*, por completo, y *tus*, tos; “tos violenta o convulsiva”), que había sido acuñado en 1578, durante una epidemia en París, a la enfermedad de los infantes llamada ahora tosferina; actualmente, dicho término se conserva en la denominación del agente causal: *Bordetella*° *pertussis*.

IV. Escala USCRS

I. Comportamiento (información obtenida del paciente o familiares)

1. Comportamiento irritable (impaciente, impulsivo, inflexible, poco cooperativo)

0 ausente

1 mínimo (menos del 25% del tiempo)

2 leve (entre el 25 y el 50% del tiempo)

3 moderado (más del 50% del tiempo, pero menos del 75%)

4 grave (más del 75% de las veces)

2. Déficit de atención (dificultad para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas)

0 ausente

1 mínimo (presente, pero sin deterioro funcional)

2 leve (con deterioro funcional, pero el paciente puede realizar actividades que demandan atención sin ayuda)

3 moderado (el paciente puede realizar actividades con ayuda)

4 grave (el paciente no puede realizar ninguna actividad que requiera atención incluso con ayuda)

3. Hiperactividad (distinta de la corea)

0 ausente

1 mínimo (presente, pero sin deterioro funcional)

2 leve (con deterioro funcional, pero el paciente puede controlarse sin advertencia externa)

3 moderado (el paciente puede controlarse solo con advertencia externa)

4 severo (el paciente no puede ser controlado incluso con advertencia externa)

4. Obsesiones (ideas, pensamientos o imágenes recurrentes o persistentes)

0 ausente

1 mínimo (presente, pero sin deterioro funcional)

2 leve (con deterioro funcional, pero el paciente puede realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria)

3 moderado (el paciente no puede realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria)

° De Vincent Jean Baptiste Jules Bordet (1870-1961).

4 grave (las actividades de la vida diaria son imposibles)

5. Compulsiones (comportamientos repetitivos incontrolados)

0 ausente

1 mínimo (presente, pero sin deterioro funcional)

2 leve (con deterioro funcional, pero el paciente puede realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria)

3 moderado (el paciente no puede realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria)

4 grave (las actividades de la vida diaria son imposibles)

6. Fluidez verbal

0 normal

1 mínimamente alterado (habla espontánea reducida, pero sin deterioro de la comunicación)

2 levemente alterado (habla espontánea reducida con deterioro de la comunicación)

3 moderadamente alterado (habla espontánea suprimida, pero capaz de hablar cuando se le solicita)

4 severamente discapacitado (no habla incluso cuando se le solicita)

II. Actividades de la vida diaria (información obtenida del paciente o familiares)

7. Disartria

0 ausente

1 mínimo (presente, pero completamente comprensible o habla fácilmente comprensible)

2 leve (menos del 25% del habla es incomprensible o tiene alguna dificultad para entender el habla)

3 moderado (25-50% del habla es incomprensible o marcada dificultad para entender el habla)

4 severo (habla incomprensible)

8. Corea

0 ausente

1 mínimo (presente, pero sin deterioro funcional)

2 leve (con deterioro de algunas actividades motoras o funcionales)

3 moderado (con deterioro de muchas actividades motoras o funcionales)

4 severo (completamente discapacitado)

9. Escritura a mano

0 normal

1 con discapacidad mínima (escritura a mano afectada, pero todas las palabras son legibles)

2 levemente alterado (no todas las palabras son legibles)

3 con discapacidad moderada (la mayor parte de las palabras no son legibles)

4 severamente discapacitado (escritura imposible)

10. Cortar alimentos y manipular utensilios

0 normal

1 con discapacidad mínima (dificultad con estas tareas, pero no necesita ayuda)

2 levemente alterado (necesita ayuda ocasional, por ejemplo, cortar carne)

3 con discapacidad moderada (necesita ayuda frecuente)

4 gravemente discapacitado (necesita ser alimentado)

11. Higiene

0 normal

1 con discapacidad mínima (dificultad con las tareas de higiene, pero no se necesita ayuda)

2 levemente alterado (necesita ayuda ocasional)

3 con discapacidad moderada (necesita ayuda frecuente)

4 gravemente discapacitado (completamente dependiente)

12. Vestirse

0 normal

1 con discapacidad mínima (dificultad para vestirse, pero no necesita ayuda)

2 levemente alterado (necesita ayuda ocasional)

3 con discapacidad moderada (necesita ayuda frecuente)

4 gravemente discapacitado (completamente dependiente)

13. Caminar

0 normal

1 con discapacidad mínima (camina con dificultad, pero no choca con objetos)

2 levemente alterado (camina con dificultad, choca con objetos)

3 con discapacidad moderada (camina solo con ayuda)

4 gravemente discapacitado (corea parálitica; no puede caminar en absoluto, incluso con ayuda)

III. Evaluación motora

14. Seguimiento ocular (horizontal y vertical)

0 normal o completo

1 mínimamente alterado (movimientos espasmodicos)

2 levemente alterado (seguimiento interrumpido, pero preservado el rango completo)

3 moderadamente alterado (rango incompleto)

4 severamente discapacitado (no puede hacer el seguimiento)

15. Disartria

0 ausente

1 mínimo (presente pero completamente comprensible o habla fácilmente comprensible)

2 leve (menos del 25% del habla es incomprensible o tiene alguna dificultad para el habla)

3 moderado (25-50% del habla es incomprensible o marcada dificultad para el habla)

4 grave (más del 50% del habla es incomprensible)

16. Corea (prueba de cara y cada extremidad)

0 ausente

1 mínimo (corea de acción o corea de reposo intermitente)

2 leves (corea de reposo continua, pero sin deterioro funcional)

3 moderada (corea de reposo continua, con deterioro funcional parcial)

4 grave (corea de reposo continua, con deterioro funcional completo)

17. Protuberancia de la lengua

0 puede mantener la lengua sobresaliente durante más de un minuto

1 puede mantener la lengua sobresaliente durante más de 30 segundos.

2 puede mantener la lengua sobresaliente durante más de 10 segundos

3 puede mantener la lengua sobresaliente durante menos de 10 segundos

4 no puede sacar la lengua

18. Golpes con los dedos (el paciente golpea el pulgar con el dedo índice en rápida sucesión con la mayor amplitud posible. Prueba a derecha e izquierda)

0 normal (15/5 seg)

1 mínimamente alterado (enlentecimiento leve o reducción de amplitud, 11-14/5 segundos)

2 levemente alterado (detenciones ocasionales en el movimiento, 5-10/5 segundos)

3 moderadamente alterado (vacilación frecuente al iniciar movimientos o detenciones en los movimientos en curso, 5/5 segundos)

4 gravemente discapacitado (no puede realizar la tarea)

19. Agilidad de la pierna (el paciente golpea el suelo con el talón en rápida sucesión con la amplitud más amplia, levantando toda la pierna)

0 normal

1 mínimamente alterado (enlentecimiento leve o reducción de amplitud)

2 levemente alterado (detenciones ocasionales en movimiento)

3 moderadamente alterado (vacilación frecuente al iniciar movimientos o detenciones en movimientos en curso)

4 gravemente discapacitado (no puede realizar la tarea)

20. Tono muscular (prueba cada extremidad. El valor es la suma del tono muscular de cada extremidad dividida por 4)

0 normal

1 disminución mínima (no aparente cuando la extremidad contralateral se mueve simultáneamente)

2 disminución leve (aparente incluso cuando la extremidad contralateral se mueve simultáneamente, pero sin deterioro funcional)

3 disminución moderada (aparente incluso cuando la extremidad contralateral se mueve simultáneamente y con deterioro funcional)

4 disminución severa (pérdida del tono postural)

21. Marcha (evalúa la marcha del paciente mientras camina al menos 10 m sobre una línea distante 50 cm de la pared)

0 normal

1 con discapacidad mínima (camina con dificultad, pero no choca con objetos)

2 levemente alterado (camina con dificultad, choca con objetos)

3 con discapacidad moderada (camina solo con ayuda)

4 gravemente discapacitado (corea parálitica; no puede caminar en absoluto, incluso con ayuda)

REFERENCIAS

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Espasa libros-Edit. Planeta Mexicana, México, 2014; l: 637 (ítem: corea) (<https://dle.rae.es/corea?m=form>) (consultado el 06-06-2022).
2. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de Medicina. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid, 2005: 182 (ítem: corea).
3. Dorland. Diccionario Enciclopédico ilustrado de Medicina. Elsevier España, Madrid, 2005: 215 y 446 (ítems: baile de San Antonio, de San Guido, de San Juan, de San Vito; y corea de Sydenham).
4. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, et. al. Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw Hill Education, New York, 2019: *passim*.
5. Schott H. Sydenham: el "Hipócrates inglés", en: Crónica de la Medicina. Intersistemas, México, 2008: 196.
6. Benedek TG. Historia de las enfermedades reumáticas, en: Schumacher HR Jr. (ed.). Principios de las enfermedades reumáticas. Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia, EUA, 1988: 1-4.
7. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merrit's Neurology. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2015: *passim*.
8. Schaubert V, Schindler HM. Diccionario ilustrado de los Santos. Grijalbo Mondadori, Barcelona, 2001: 744-745.
9. Melgar VLT. Los santos del día. Edivisión Compañía Editorial, México-Grupo Editorial Diana-Editorial LIBSA, Madrid-México, 2002: 120-121.
10. Segatore L, Poli G. Diccionario Médico Teide. Edit. Teide, Barcelona, 1975: 274 (ítem: corea).
11. Monterrosa PM, Talavera SL. Repertorio de Símbolos Cristianos. Instituto Nacional de Antropología e Historia, México, 2004: *passim* (colección: Obra Varia).

12. Kliegman RM, ST Geme JW III, Blum NJ, y Cols. Nelson. Tratado de Pediatría. Elsevier, Barcelona, 2020: *passim*.
13. Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WCT, Roos RAC. Sydenham's chorea: A practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 1-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.015.
14. Taranta A. Rheumatic fever: Clinical aspects. The clinical manifestations of rheumatic fever. Chorea, en: Hollander JL, McCarty DJ Jr. (eds.). *Arthritis and allied conditions: Textbook of Rheumatology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972: 764-820.
15. Teixeira AL Jr., Maia DP, Cardoso F. UFMG Sydenham's chorea rating scale (USCRS): reliability and consistency. *Mov Disord* 2005; 20 (5): 585-91.
16. Cornelio NJO, Lastra ELG, Ramírez AMJP, Rodríguez FJ, et al. Ácido valproico en el manejo de la corea de Sydenham. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48 (4): 275-276.
17. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et. al. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; 20: 424-429. doi: 10.1177/08830738050200050601.
18. Porter RS (dir.). Otras infecciones bacterianas en lactantes y niños. Fiebre reumática, en: *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento*. Merck Sharp & Dohme Corp.-Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2020: 2744-2748.
19. Kavinsky CJ, Parrillo JE. Rheumatic fever and other cardiovascular disease. Clinical signs and symptoms, en: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, et. al. *Samter's Immunologic Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2001: 546-560.
20. Loredó AA, Amigo CMC, Navarro GMC, Romero A, et al. Evaluación ecocardiográfica en pacientes con fiebre reumática con corea de Sydenham. *Rev Mex Pediatr* 1995; 62(2): 44-47.
21. Flores y T F de A. Historia de la Medicina en México. Desde la época de los indios hasta el presente. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1982; III: 421 (edición facsimilar).
22. Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, Mittleman B, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 154: 110-112. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
23. Aguilera HP, Aguilera JP. El Huntington y el baile de San Vito ¿cosa de brujas? *Ciencia y Desarrollo* 2008; 34 (220): 18-25.
24. Villanueva A. Nacimiento de la clínica, en: *Historia de la Medicina y desarrollo de la Urología en los países occidentales*. UNAM, México, 1986: 68-71.
25. Albarraçin TA. Sydenham, en: Laín EP. *Historia Universal de la Medicina*. Salvat, Barcelona, 1973; 4: 297-307.
26. Navarro-Beltrán E (coord.). *Diccionario terminológico de Ciencias Médicas*. Masson, Barcelona, 1992: 690 (ítem: láudano de Sydenham).
27. Folch PA (dir.). *Diccionario Enciclopédico University de términos médicos inglés-español*. Editorial Interamericana, México, 1966: 257 (ítem: Sydenham's cough).
28. Englebert O. San Guido, en: *La flor de los santos. Vida de santos para cada día del año*. Librería Parroquial de Clavería, México, 1985: 220.
29. Noriega JM. Láudano de Sydenham, en: *Curso de Farmacia Galénica*. Librería de Porrúa Hnos. y Cía., México, 1941: 324.
30. San Vito o San Guido, en: *Patronazgos de la salud*. Médico Moderno 2015; 2: 21-22.
31. De Arana JI. Baile de San Vito. *Laboratorio del Lenguaje* 2017 feb. 10 (disponible en <https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/baile-de-san-vito.html>) (consultado el 05-11-2021).
32. Pascual J, Polo JM, Berciano BJA. Síndromes extrapiramidales discinéticos. Corea de Sydenham, en: Acarín TN, Álvarez SJ, Peres SJ. *Glosario de Neurología*. Sociedad Española de Neurología-Edit. M.C.R., 1989: 247-248.
33. Pérez TR. Enfermedades que desaparecen, en: *Artículos de divulgación. Temas de medicina y patología*. El Colegio Nacional, México, 1998: 215-237.
34. Orellana NV, Rivera AN, Martín MF. Corea de Sydenham por anticonceptivos. Reporte de un caso. *Portalesmedicos.com* 2016 ene.; XI (2).
35. Emery SE, Vieco PT. Sydenham chorea: Magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury. *Neurology* 1997; 48 (2): 531-533. doi: 10.1212/wnl.48.2.531.
36. Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, et. al. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham chorea. *Neurology* 2002; 59 (2): 227-231. doi: 10.1212/wnl.59.2.227.
37. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, et. al. Revision of Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806-1818. doi: 10.1161/CIR.000000000000205.
38. Navarro F. Corea. *Laboratorio del lenguaje* 2015 ene. 27 (disponible en: <https://www.diariomedico.com/opinion/fernando-navarro/corea.html>) (consultado el 05-11-2021).
39. Fernández EW, Lorenzana PP, Ramírez JD, y Cols. Movimientos involuntarios. Coreas, en: Toro GJ, Yepes SM, Palacios SE. *Neurología*. Manual Moderno, Colombia, 2010: 478-479.
40. Teixeira AL Jr., Maia DP, Cardoso F. The initial testing and the discrimination property of the UFMG Sydenham's Chorea Rating Scale (USCRS). *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63 (3B): 825-827. doi: 10.1590/s0004-282x2005000500019.
41. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11: 136-142. doi: 10.1002/mds.870110204.
42. Orsini A, Foiadelli T, Magistrali M, Carli N, et al. A nationwide study on Sydenham's chorea: Clinical features, treatment and prognostic factors. *Eur J Paediatr Neurol* 2022; 36: 1-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.11.002.

43. Ibrahimagić OĆ, Iljazović A, Kunić S, Vrzuljević V, et. al. Huntington's chorea and Sydenham's chorea: First ever report of co-occurrence. *Med Hypotheses* 2020; 144: art. 110065. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110065.
44. Yüksel MF, Yıldırım M, Bektaş Ö, Sahin S, et. al. A Sydenham chorea attack associated with COVID-19 infection. *Brain Behav Immun Health* 2021; 13: art. 100222. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100222.
45. Torres KC, Dutra WO, Bortolo de RV, Cardoso F, et. al. Monocyte dysfunction in Sydenham's chorea patients. *Hum Immunol* 2010; 71 (4): 351-354. doi: 10.1016/j.humimm.2010.01.007.
46. Fusco C, Spagnoli C. Corticosteroid treatment in Sydenham's chorea. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22 (2): 327-331. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.011.
47. Cardenas JF, Chapman K. Sydenham's Chorea as a presentation of Moyamoya disease. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17 (1): 30-34. doi: 10.1016/j.spen.2010.01.004.
48. Blackburn JS. A review of movement disorders in the pediatric patient, en: Mitra R. *Principles of Rehabilitation Medicine*. McGraw-Hill Education, USA, 2019.
49. Messer R, Schreiner TL, Walleigh D, et. al. *Neurologic & Muscular Disorders. Treatment & Prognosis*, en: *Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics*. McGraw Hill, USA, 2020.
50. Guthrie D. El retorno a Hipócrates: Thomas Sydenham, en: *Historia de la Medicina*. Salvat, Barcelona, 1953: 248-251.
51. Martinet A. *Terapéutica clínica*. Casa Editorial Bailly-Bailliere, Madrid, 1935: 198.
52. Starkeinstein E. *Tratado de farmacología, toxicología y arte de recetar*. Edit. Labor, Barcelona, 1956: 170.
53. Pérez TR. El concepto ontológico de enfermedad. Thomas Sydenham (1624-1689), en: *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*. Fondo de Cultura Económica-Facultad de Medicina, UNAM-Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, 1988; II: 63-65.
54. Postel J, Quétel C. *Diccionario biográfico*, en: *Historia de la Psiquiatría*. Fondo de Cultura Económica, México, 1987:751 (ítem: Sydenham, Thomas [1624-1689]).
55. Inglis B. El siglo XVII. La ciencia y Sydenham, en: *Historia de la Medicina*. Ediciones Grijalbo, Barcelona, 1968: 116-123.
56. Castiglioni A. il seicento, en: *Storia della Medicina*. Arnoldo Mondadori Editore, Verona, 1948; primo volume (Dalle origini alla fine del seicento): 478-479.
57. Pedro-Pons A, Farreras VP, Ley GA, et al. Corea menor, en: Pedro-Pons A (dir.). *Tratado de Patología y Clínica médicas. Enfermedades del sistema nervioso, neurosis y medicina psicosomática, enfermedades mentales*. Salvat, Barcelona, 1965; IV: 326-330.
58. Bendix B. Corea menor (corea de Sydenham, baile de San Vito), en: Klemperer J, Klemperer F. (dirs.). *Tratado completo de Clínica Moderna. Medicina, Cirugía y especialidades*. Manuel Marin Editor-Edit. González Porto, Barcelona-La Habana, 1935; II: 326-344.
59. Hiller F. *Enfermedades orgánicas del sistema nervioso. Corea menor (corea de Sydenham)*, en: Assmann H, Beckmann K, Bergmann G, y col. *Tratado de Patología Médica*. Edit. Labor, Barcelona, 1950; II: 1825-1827.
60. Fattorusso V, Ritter O. *Corea aguda*, en: *Vademécum clínico del médico práctico. Del síntoma a la receta*. Edit. El Ateneo, Barcelona, 1968: 1607-1609.
61. Huntington G. On chorea. *Med Surg Rep (Philadelphia)* 1872; 26: 317-321.
62. Vásquez-Builes S, Correa-Roldán MC, Rojas-Gallego IC, et al. Corea de Sydenham: revisión práctica de la literatura actual. *Rev Mex Neurociencia* 2018; 19 (1): 56-67.
63. García GM, Mayol CL, Villalobos AP, Vázquez M, et al. Corea de Sydenham: presentación de un caso tratado con carbamazepina con excelente respuesta clínica. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (1): 80-83. <https://doi.org/10.1157/13097365>.
64. García de Alba-García JE, Salcedo-Rocha AL, Milke-Najar ME, et al. Consideraciones sobre el saber médico heredado en México del siglo XIX: el caso de la diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55 (4): 520-531.
65. *Enfermedades del Sistema Nervioso. Corea de Sydenham*, en: *Prontuario Médico. Editorial Sugestiones-Productos Farmacéuticos*, México, 1946: 802-804.
66. Schneck JM. The seventeenth century, en: *A History of Psychiatry*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1960: 47-59.
67. Huth EJ, Murray TJ. *Medicine in quotations. Views of health and disease through the ages*. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Philadelphia, 2000: *passim*.
68. Negrette A. Corea de Huntington. Comunicación inicial, en: *Memorias del VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas*. Caracas, 1955.
69. Fernández AS, Claret TG, González AV, y Col. Corea de Sydenham: un pasado aún presente. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69 (6): 587-588.
70. López del V LJ, López-García E, Martínez-Martínez L, et al. Utilización terapéutica de la tetrabenacina. *Rev Neurol* 2009; 48 (10): 523-533.
71. Germes PF. Corea gravídica. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77 (3): 156-159.
72. Cervantes AA, Rodríguez VM, Arrambide G. Corea como manifestación clínica inicial de diabetes mellitus tipo 2. Reporte de dos casos. *Arch Neurociencia* 2009; 14 (2): 124-126.
73. Díaz-Grez F, Lay-Son L, del Barrio-Guerrero E, Vidal-González P, et al. Corea de Sydenham: Análisis clínico de 55 pacientes con seguimiento prolongado. *Rev Neurol* 2004; 39 (9): 810-815. <https://doi.org/10.33588/rn.3909.2004025>.
74. Artigas PJ, Lorente HI. Utilización de la carbamazepina en la coreoatetosis paroxística y en la corea de Sydenham. *An Pediatr* 1989; 30 (1): 41-44.
75. Amadi MA, Gareis MT, Orlandi M, Pérez FE, et al. ¡Alerta fiebre reumática!: a propósito de tres casos de Corea de Sydenham. *Ludovica Pediatr* 2019; 22 (2): 7-11.

76. Berrios CX, Fuhrman VI, Sandoval SG, Salas AI, et al. Características de las familias de pacientes reumáticos con y sin corea de Sydenham y de controles sanos. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64 (1): 7-13. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061993000100001>.
77. Flores A. Desórdenes de la conducta durante la actividad reumática latente en pacientes con Corea de Sydenham. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2017; 23 (1): 32-37.
78. Milad M, Vascope X, Caballero E. Corea de Sydenham: (seguimiento de 56 casos en un periodo de nueve años). *Rev Chil Pediatr* 1981; 52 (1): 25-31. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061981000100005>.
79. Oberndorfer L, Mejia W. Corea de Sydenham. Forma de la fiebre reumática. Estudio clínico-estadístico de 260 casos. *Antioq Med* 1983; 32 (1): 9-17.
80. Peña J, Prieto M. Corea de Sydenham: estudio clínico de 15 casos. *Rev Fund José María Vargas* 1987; 11 (2): 42-44.
81. Pérez CE, Catalán ALF. Diagnóstico de: corea de Sydenham y corea en enfermedad de Wilson. *Rev Med Int* 2000; 11 (2): 61-68.
82. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144 (4): 1094-1110. doi: 10.1084/jem.144.4.1094.
83. Kotby AA, El Badawy N, El Sokkary S, Moawad H, et al. Antineuronal antibodies in rheumatic chorea. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5 (6): 836-839. doi: 10.1128/CDLI.5.6.836-839.1998.
84. Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, Parker C, et al. Sydenham's chorea: Magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995; 45 (12): 2199-2202. doi: 10.1212/wnl.45.12.2199.
85. Lee PH, Nam HS, Lee KY, Lee BI, et al. Serial brain SPECT images in a case of Sydenham chorea. *Arch Neurol* 1999; 56 (2): 237-240. doi: 10.1001/archneur.56.2.237.
86. Aron AM. Sydenham's chorea: Positron emission tomographic (PET) scan studies. *J Child Neurol* 2005; 20 (10): 832-833. doi: 10.1177/08830738050200101101.
87. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006; 117 (4): e675-e679. doi: 10.1542/peds.2005-1573.
88. Castelnovo G, Renard D. Magnetic resonance imaging in Sydenham chorea. *Acta Neurol Belg* 2012; 112 (4): 397-398.
89. Robertson WC Jr, Smith CD. Sydenham's chorea in the age of MRI: a case report and review. *Pediatr Neurol* 2002; 27 (1): 65-67. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00393-4.
90. Axley J. Rheumatic chorea controlled with haloperidol. *J Pediatr* 1972; 81 (6): 1216-1217. doi: 10.1016/s0022-3476(72)80272-5.
91. Harries-Jones R, Gibson JG. Successful treatment of refractory Sydenham's chorea with pimozide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 (4): 390. doi: 10.1136/jnnp.48.4.390.
92. Direk M, Epcacan S, Epcacan Z, Yildirim DD, et al. Efficacy of levetiracetam in the treatment of Sydenham chorea. *Pediatr Int* 2020; 62 (11): 1264-1268. doi: 10.1111/ped.14318.
93. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23 (2): 147-151. doi: 10.1016/s0887-8994(00)00177-6.
94. Alvarez LA, Novak G. Valproic acid in the treatment of Sydenham chorea. *Pediatr Neurol* 1985; 1 (5): 317-319. doi: 10.1016/0887-8994(85)90037-2.
95. Dhanaraj M, Radhakrishnan AR, Srinivas K, Sayeed ZA. Sodium valproate in Sydenham's chorea. *Neurology* 1985; 35 (1): 114-115. doi: 10.1212/wnl.35.1.114.
96. Van Immerzeel TD, Van Gilst RM, Hartwig NG. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. *Eur J Pediatr* 2010; 169 (9): 1151-1154. doi: 10.1007/s00431-010-1172-0.
97. Walker K, Brink A, Lawrenson J, Mathiassen W, et al. Treatment of sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 2012; 27 (2): 147-155. doi: 10.1177/0883073811414058.
98. Boersma NA, Schippers H, Kuijpers T, Heidema J. Successful treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin. *BMJ Case Rep* 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-211673.
99. Miranda M, Walker RH, Saez D, Renner V. Severe Sydenham's chorea (chorea paralytica) successfully treated with plasmapheresis. *J Clin Mov Disord* 2015; 2: 2. doi: 10.1186/s40734-014-0012-1.
100. Aranson N, Douglas HS, Lewis JM. Cortisone in Sydenham's chorea. *JAMA* 1951; 145 (1): 30-33. doi: 10.1001/jama.1951.72920190001009.
101. Green LN. Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea. *Arch Neurol* 1978; 35 (1): 53-54. doi: 10.1001/archneur.1978.00500250057015.
102. Barash J, Margalith D, Matitau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005; 32 (3): 205-207. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.012.
103. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006; 34 (4): 264-269. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.028.
104. Thompson JA, Tani LY, Bale JF. Sydenham's chorea: the Utah experience. *Ann Neurol* 1999; 48: 523.
105. Silvestrini R. Enfermedades infecciosas agudas. Corea eléctrica o de Dubini, en: Ceconi A (dir.). *Medicina Interna. Manual práctico para médicos y estudiantes*. Edit. Modesto Usón, Barcelona, 1934; IV: 257.
106. De Lisi L. Enfermedades del sistema nervioso. Enfermedades del sistema extrapiramidal. Corea menor (corea de Sydenham-baile de San Vito), en: Ceconi A (dir.). *Medicina Interna...*, op. cit., V: 474-479.
107. Garrison FH. An introduction to the History of Medicine, with medical chronology, suggestions for study and

- bibliographic data. WB Saunders, Philadelphia, 1917: 260-262.
108. Michell F, Díaz SP. Movimientos anormales involuntarios, en: Argente HA, Álvarez ME. *Semiología médica. Fisiopatología, semiotecnia y propeútica*. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2013: 1236-1241.
 109. Jinich H, Lifshitz A, García MJA y Col. Exploración neuropsiquiátrica. Corea, en: *Síntomas y signos cardinales de las enfermedades*. Edit. El Manual Moderno, México, 2017: 264.
 110. Surós BA, Surós BJ. *Semiología médica y técnica exploratoria*. Elsevier Doyma, Barcelona, 2001: *passim*.
 111. Zarranz IJJ. Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso, en: Rozman C., Cardellach F (dirs.). Farreras I Rozman. *Medicina Interna*. Elsevier, Barcelona, 2020; II: 1307.
 112. Martí DMJ, Blesa GR. Trastornos del movimiento, en: Rodés TJ Guardia MJ. *Medicina Interna*. Masson, Barcelona, 2004; I: 367.
 113. Ramírez S. Coreas, en: *Manual de Patología Nerviosa*. Imprenta Mundial, México, 1933: 285.
 114. Parker S. Thomas Sydenham, en: *Medicina. La historia visual definitiva*. Dorling Kindersley, China, 2016: 90-91.
 115. Ortiz I (dir.). *Historia de la medicina. Atlas ilustrado*. Susaeta Ediciones, Madrid, s.f: 120-121.
 116. Le Chevalier de la S M (dir.). *Nuevo Diccionario Médico Larousse*. Edit. Larousse. París, 1956; I: 236-237 (ítem: coreas).
 117. Cortada FJ. *Diccionario Médico Labor*. Edit. Labor, Buenos Aires, 1970; 1: 503 (ítem: corea).
 118. Dabout E. *Diccionario de medicina*. Edit. Época, México, 1977: 195-197 (ítem: corea).
 119. Garnier M, Delamare V. *Diccionario de los términos técnicos de Medicina*. Interamericana-Norma, Madrid, 1981: 203-204 (ítem: corea).
 120. Van Wielink G, García RG. Corea de Sydenham, en: Uribe M (edit. gal.). *Tratado de Medicina Interna*. Edit. Médica Panamericana, México, 1988; II: 2294-2295.
 121. Thompson HG, Carpenter MB. Hemichorea due to metastatic lesions in the subthalamic nucleus. *Arch Neurol* 1960; 2: 183-187. doi:10.1001/archneur.1960.03840080069011.
 122. Martín-Abreu L (edit.). *Introducción a la Medicina Interna*. Edit. Méndez Cervantes, México, 1989: *passim*.
 123. Amezcua VFJ, Aranda OS. Aspectos históricos de la fiebre reumática. El siglo XVII, en: *Fiebre reumática*. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1985: 14-15.
 124. Ramos CM, Pico NR, Sánchez GM, y Col. *Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía*. s.p.d.i., México, 1951: *passim*.
 125. Díaz RM. Corea de Sydenham y corea crónica; análisis clínico y diferencias entre ambas.- Etiología de la corea aguda; su relación con las enfermedades reumáticas.-El papel de la herencia (lección CXVIII), en: Jiménez DC. *Lecciones de patología médica*. Editorial Científico Médica, Madrid, 1940; II: 995.
 126. González UHA, Zúñiga RC (co-edits.). *Enfermedad de Parkinson y trastornos de los movimientos comunes*. Coreas, en: Barrinagarremittería F, Dávila ML, López M, et al. (edits.). *Neurología elemental*. Academia Mexicana de Neurología-Elsevier, Barcelona, 2018: 361-364.
 127. Moe PG, Seay AR. *Enfermedades neurológicas y musculares*, en: Hay WW Jr., Hayward AR, Levin MJ y Col. *Diagnóstico y tratamiento pediátricos*. Edit. El Manual Moderno, México, 2004: 751.
 128. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, et al. On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line?. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (10): 851-857. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00843-x.
 129. Davidson S. Sydenham's Chorea (St. Vitus' Dance), en: *The principles and practice of Medicine. A textbook for students and doctors*. E & S Livingstone, Edinburgh, 1966: 1212-1214.
 130. Beretervide JJ, Bonduel AA, Cammarota A, et al. *Neurología. Corea aguda*, en: *Terapéutica clínica*. Librería El Ateneo Editorial, Buenos Aires, 1953; X (I): 384-387 (Cardini C., Beretervide JJ (dirs.). *Biblioteca de Terapéutica*).
 131. Rodrigo P. *Enfermedades orgánicas del sistema nervioso central y periférico*. Corea menor o corea de Sydenham, en: Bañuelos M (dir.). *Manual de Patología Médica*, Editorial Científico Médica, Barcelona, 1943; II: 176-179.
 132. Keller W. *Enfermedades del sistema nervioso*. La corea menor o corea de Sydenham, en: Bamberger PH, Degkwitz R, Glanzmann E, et al. *Tratado de Pediatría*. Edit. Labor, Barcelona, 1947: 757-759.
 133. Bashore TM, Granger CB, Jackson K, et. al. Heart disease, Sydenham chorea en: Papadakis MA, McPhee SJ. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. McGraw-Hill Education, New York, 2015: 418.
 134. Beato R, Maia DP, Teixeira AL Jr, Cardoso F. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord* 2010; 25 (7): 853-857. doi: 10.1002/mds.23154.
 135. Irigoyen CA. *Guía exploratoria y signos clínicos en la práctica médica*. Edit. Medicina Familiar Mexicana, México, 1999: 19 (ítem: signo de Gordon).
 136. *Compendio Abbott*. Abbott Laboratories International Co., Chicago, 1953: 207 (ítem: Signo de Souque o de Gordon).
 137. Firkin BG, Whitworth JA. *Dictionary of Medical Eponyms*. The Parthenon Publishing Group-Editiones "Roche", Basle-Lancs-New Jersey, 1987: 516-517 (ítem: Sydenham Chorea).
 138. Magalini SI, Magalini SC. *Dictionary of Medical Syndromes*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 776-777 (ítem: Sydenham).
 139. McInerney TK (dir.). *Tratado de Pediatría*. American Academy of Pediatrics-Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011; 2: *passim*.
 140. Nava SJ. *Las coreas*, en: *Neurología clínica*. Unión Gráfica-Offset Universal, México, 1985: 424-427.

141. Cruz D, Serrano RCF. Demencia de Huntington, en: Rodríguez IW, Arango-Lasprilla JC, Sepúlveda VR. Envejecimiento y demencias. Manual Moderno, México, 2022: 185-194.
142. Grossman RI, Yousem DM. Enfermedades neurodegenerativas e hidrocefalia. Corea de Huntington, en: Neurorradiología. Marbán libros, Madrid, 2007: 391.
143. Paulsen JS, Coffey CS. Antisense oligonucleotides might change the therapeutic landscape for Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2019; 18 (10): 911-912.
144. Martínez YS. Demencia y corea de Huntington, en: Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Médica Panamericana, Madrid, 2002: 443-455.
145. Neri-Nani G, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Carrasco H, et al. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Arch Neurocién (Mex) INNN* 2016; 21 (1): 64-72.
146. Vázquez-Sánchez F, Rodríguez-Martínez E, Arés-Luque A. Actualización en coreas. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 1): S11-S16.
147. Rodríguez-Uranga JJ, Franco-Macías E, Sanz-Fernández G, Gil-Néjica E. Confusión y corea desencadenados por la asociación de bromuro de ipratropio y salbutamol inhalados. *Rev Neurol* 2003; 36 (9): 900. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3609.2003072>.
148. Cardoso VT, Cardoso F. Chorea: A journey through history. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2015; 5: 296. doi: 10.7916/D8WM1C98.
149. Soto CE, Carrera PR. Demencia en la enfermedad de Huntington, en: Parra BMC (edit). Demencias. Clínicas Mexicanas de Neurología. Academia Mexicana de Neurología-PyDESA, México, 2013: 183-197.
150. Alonso ME, Ochoa A, Boll M-C, Sosa AL, et al. Clinical and genetic characteristics of Mexican Huntington's disease patients. *Mov Disor* 2009; 24 (13): 2012-2015. doi: 10.1002/mds.22737.
151. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34 (4): 295-507. <https://doi.org/10.1093/brain/34.4.295>
152. Toro-González G, Román-Campos G, Navarro de R L. Patología geográfica, en: Neurología tropical. Aspectos neuropatológicos de la medicina tropical. Edit. Printer Colombiana, Bogotá, 1983: 29.
153. Chusid JG, McDonald JJ. Enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central. Corea crónica progresiva (corea de Huntington, corea del adulto), en: Neuroanatomía correlativa y neurología funcional. Manual Moderno, México, 1968: 375.
154. Sharma N, Standaert DG. Trastornos hereditarios del movimiento. Enfermedad de Huntington, en: Linch DR, Farmer JM. Clínicas Neurológicas de Norteamérica. Neurogenética. McGraw-Hill Interamericana de España, Madrid, 2002 (3): 756-759.

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.

Variante ómicron y el escape inmunológico

Omicron variant and the immune scape.

Alfredo Cabrera-Rayó

Resumen

La incidencia de la variante ómicron del SARS-CoV-2 se ha incrementado rápidamente en todo el planeta, aun en personas vacunadas. Los resultados de la secuenciación indicaron que todas eran de un linaje nuevo y genéticamente distinto de SARS-CoV-2. Este linaje fue designado variante de preocupación y nombrado ómicron por recomendación del Grupo Asesor Técnico sobre SARS-CoV-2. Se indican las subvariantes predominantes en México, las causas del escape inmunológico y las propuestas actuales para tratar de contener el SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; vacunas.

Abstract

The incidence of the omicron variant of SARS-CoV-2 has increased rapidly around the entire planet, even in vaccinated people. Sequencing results indicated that they were all from a new and genetically distinct lineage of SARS-CoV-2. This lineage was designated variant of concern and named omicron on the recommendation of the Technical Advisory Group on SARS-CoV-2. The main predominant subvariants in Mexico, the reasons for the immune escape and the current proposal to contain SARS-CoV-2 are presented.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccines.

Internista-intensivista. Coordinador auxiliar de investigación en salud, IMSS.

Recibido: 17 de julio 2022

Aceptado: 26 de julio 2022

Correspondencia

Alfredo Cabrera Rayó
cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:
Cabrera-Rayó A. Variante ómicron y el escape inmunológico. Med Int Méx 2023; 39 (1): 167-169.

La incidencia de la variante ómicron del SARS-CoV-2 se ha incrementado rápidamente en todo el planeta, aun en personas vacunadas.

Desde mediados de noviembre de 2021 se observó aumento de casos de COVID-19 en la provincia de Gauteng, el centro económico de Sudáfrica que contiene las ciudades de Tshwane (Pretoria) y Johannesburgo.¹

Esta oleada de casos estuvo acompañada por una mayor falla diagnóstica en el objetivo del gen S (SGTF) durante las pruebas de PCR de diagnóstico basadas en TaqPath. Recordemos que recientemente la FDA otorgó la autorización para “uso de emergencia” a la prueba TaqPath SARS-CoV-2 para el diagnóstico de COVID-19 en muestras de saliva. La prueba se utiliza también para la detección del SARS-CoV-2 en hisopo orofaríngeo y nasofaríngeo. De acuerdo con los informes de la FDA, la concordancia fue del 100% con las muestras naso y orofaríngeas.²

Esta falla diagnóstica comentada por parte de los reactivos ya se había observado con la variante Alpha debido a una eliminación en las posiciones de aminoácidos 69 y 70 ($\Delta 69-70$) en la proteína pico del SARS-CoV-2. Debido a la baja prevalencia de Alfa en Sudáfrica, se priorizó la secuenciación específica del genoma completo de estos especímenes.³

Los resultados de la secuenciación indicaron que todas eran de un linaje nuevo y genéticamente distinto de SARS-CoV-2. De tal forma que estos genomas de SARS-CoV-2 fueron designados como pertenecientes a un nuevo linaje PANGO (B.1.1.529), que luego se dividió en sublinajes con BA.1, BA.2 y BA.3. El 26 de noviembre de 2021, el linaje fue designado variante de preocupación y nombrado ómicron por recomendación del Grupo Asesor Técnico sobre SARS-CoV-2.^{4,5}

En México, de acuerdo con el reporte de vigilancia genómica del virus SARS-CoV-2, al cierre de la semana 24 del año 2022 había 161 secuencias registradas y el 100% de la variante ómicron. Los linajes predominantes incluyen BA.5, BA.2.12.1 y BA.4.⁶

Las mutaciones y la recombinación viral son responsables de los cambios en el código genético del virus SARS-CoV-2 durante la replicación de su genoma. Estos “errores” genéticos se asocian con:⁷

1. Incremento de la virulencia.
2. Potencial escape inmunológico.
3. Aumento de la transmisibilidad.
4. Variación en la manifestación clínica de la enfermedad.
5. Disminución de la eficacia de los medios de diagnóstico.
6. Cambio perjudicial en la epidemiología del COVID-19.
7. Riesgo de reinfectarse por esta variante mayor que con otras.

Recientemente Hachmann y colaboradores evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la referencia WA1/2020 del SARS-CoV-2 subvariantes BA.1, BA.2, BA.2.12.1 y BA.4 o BA.5 en 27 participantes que ya habían sido vacunados con BNT162b2 y en 27 participantes que habían sido infectados por subvariantes BA.1 o BA.2. Seis meses después de la inmunización doble con BNT162b2, la mediana del título de anticuerpos neutralizantes fue de 124 frente a WA1/2020, pero inferior a 20 frente a todas las subvariantes de ómicron analizadas. Dos semanas después de la tercera dosis, los títulos se incrementaron sustancialmente en las subvariantes, pero mucho menor en las BA.4

o BA.5. El mismo fenómeno inmunológico se observó en los pacientes postinfectados, en los que los títulos mostraron elevación para las subvariantes diferentes a BA.4 o BA.5 y además para BA.2.12.1, todas variantes predominantes en México.⁸

En conclusión, los gobiernos y sobre todo la población debemos estar preparados para convivir con esta nueva endemia, capaz de ser más transmisible, hacer en ocasiones menos eficaces los medios diagnósticos e incrementar el riesgo de reinfecciones como consecuencia de mutaciones y escape inmunológico. ¿Deberíamos pensar en una nueva vacuna? Yo pienso que sí. La próxima generación de vacunas deberá tener una cobertura de epítomos más amplia para proporcionar inmunidad cruzada contra las nuevas variantes y subvariantes del SARS-CoV-2, conferir una protección de mayor duración y ser fácil de actualizar.⁹

REFERENCIAS

1. Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, Anyaneji UJ, Bester PA, Boni MF, Chand M, Choga WT, Colquhoun R, Davids M, Deforche K, Doolabh D, du Plessis L, Engelbrecht S, Everatt J, Giandhari J, Giovanetti M, Hardie D, Hill V, Hsiao NY, Iranzadeh A, Ismail A, Joseph C, Joseph R, Koopile L, Kosakovsky Pond SL, Kraemer MUG, Kuate-Lere L, Laguda-Akingba O, Lesetedi-Mafoko O, Lessells RJ, Lockman S, Lucaci AG, Maharaj A, Mahlangu B, Maponga T, Mahlakwane K, Makatini Z, Marais G, Maruapula D, Masupu K, Matshaba M, Mayaphi S, Mbhele N, Mbulawa MB, Mendes A, Mlisana K, Mnguni A, Mohale T, Moir M, Moruosi K, Mosepele M, Motsatsi G, Motswaledi MS, Mphoyagosi T, Msomi N, Mwangi PN, Naidoo Y, Ntuli N, Nyaga M, Olubayo L, Pillay S, Radibe B, Ramphal Y, Ramphal U, San JE, Scott L, Shapiro R, Singh L, Smith-Lawrence P, Stevens W, Strydom A, Subramoney K, Tebeila N, Tshiabuila D, Tsui J, van Wyk S, Weaver S, Wibmer CK, Wilkinson E, Wolter N, Zarebski AE, Zuze B, Goedhals D, Preiser W, Treurnicht F, Venter M, Williamson C, Pybus OG, Bhiman J, Glass A, Martin DP, Rambaut A, Gaseitsiwe S, von Gottberg A, de Oliveira T. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* 2022; 603 (7902): 679-686. doi: 10.1038/s41586-022-04411-y.
2. FDA. TaqPath SARSCOV-2. [Emergency Use Authorization]. [2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136112/download>
3. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett J, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021; 593: 266-269. doi: 10.1038/s41586-021-03470-x.
4. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1403-1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>.
5. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern; [https://www.who.int/news-room/statements/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news-room/statements/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (2021).
6. <https://www.gisaid.org/>.
7. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Msomi N, Mlisana K, von Gottberg A, Walaza S, Allam M, Ismail A, Mohale T, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Petruccione F, Sigal A, Hardie D, Marais G, Hsiao NY, Korsman S, Davies MA, Tyers L, Mudau I, York D, Maslo C, Goedhals D, Abrahams S, Laguda-Akingba O, Alisoltani-Dehkordi A, Godzik A, Wibmer CK, Sewell BT, Lourenço J, Alcantara LCJ, Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, de Oliveira T. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 2021; 592 (7854): 438-443. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9.
8. Marjorie R, Bondzie EA, Surve N, Hall K, Barouch DH. Neutralization escape by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med* 2022; 386: 2526-2528. DOI: 10.1056/NEJMc2206725.
9. Nohynek H, Wilder-Smith A. Does the world still need new Covid-19 vaccines? *N Engl J Med* 2022; 386: 2140-2142 DOI: 10.1056/NEJMe2204695.

Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa

Follow up of three patients with late onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa.

Luz María Sánchez-Sánchez, Héctor Sepúlveda-Cantú, Rafael Sifuentes-Mendoza, Rosa Isela Martínez-Segovia

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Pompe es una enfermedad lisosomal debida a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, que causa debilidad muscular progresiva, dificultad respiratoria y afección cardiaca que pone en riesgo la vida. La enzima alglucosidasa alfa es el tratamiento sustitutivo de estos pacientes, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la evolución de los pacientes antes y después del tratamiento enzimático.

CASO CLÍNICO: Se comunica el caso de tres mujeres con enfermedad de Pompe, de 32, 41 y 31 años, que iniciaron con síntomas entre 12 y 16 años, pero fueron diagnosticadas a los 30, 39 y 29 años, respectivamente. Homocigotas c.1082c>T, eran hermanas y una prima. Las tres recibían terapia de reemplazo enzimático desde hacía 6-20 meses. La funcionalidad motora mejoró después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático; 2 de las pacientes ya no deambulaban y dependían de oxígeno, actualmente las 3 deambulaban sin apoyo y logran subir escaleras con pasamanos, aunque solo una logró completar de manera satisfactoria las pruebas de caminata y escaleras. Dos pacientes eran dependientes de oxígeno antes de la terapia de reemplazo enzimático y en la actualidad mantienen saturaciones arriba del 90% sin aporte suplementario.

CONCLUSIONES: La terapia de reemplazo enzimático mejoró la funcionalidad motora y saturación de oxígeno en las pacientes con enfermedad de Pompe tardía atendidas en un hospital del noreste de México.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Pompe; alfa-glucosidasa ácida; alglucosidasa alfa; enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II.

Abstract

BACKGROUND: Pompe disease is a genetic disorder of glycogen metabolism due to the deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase, causing progressive muscle weakness, respiratory distress and life-threatening heart condition. Patients treated with enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa need to have follow up and assess the response to treatment.

CLINICAL CASE: This paper reports the case of three women with Pompe disease, 32, 41 and 31 years old, who started with symptoms between 12-16 years old, but were diagnosed at the age of 30, 39, and 29 years, respectively. They were homozygous c.1082c>T, two sisters and a cousin. All three received enzyme replacement therapy 6-20 months earlier. Functionality improved after the start of enzyme replacement therapy; two of the patients were unable to walk and needed oxygen, and now they can walk and climb stairs, although only one successfully completed the 6-min-walk and 3-min-stairs tests. Two patients were dependent on oxygen before the enzyme replacement therapy and subsequently maintained saturations above 90% without oxygen.

Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 21 de noviembre 2021

Aceptado: 28 de diciembre 2021

Correspondencia

Luz María Sánchez Sánchez
luzsanchez68@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Sánchez LM, Sepúlveda-Cantú H, Sifuentes-Mendoza R, Martínez-Segovia RI. Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa. Med Int Méx 2023; 39 (1): 170-177.

CONCLUSIONS: Enzyme replacement therapy improved movement and functionality, as well as oxygen saturation in 3 patients with Pompe disease in a hospital in the northeast of Mexico.

KEYWORDS: Pompe disease; Acid alpha-glucosidase; Alglucosidase alfa; Glycogen storage disease type II.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA), que conduce a la acumulación generalizada de glucógeno lisosomal, especialmente en el corazón y el músculo.^{1,2}

No existen datos epidemiológicos que permitan conocer la frecuencia de la enfermedad de Pompe en México. La incidencia puede variar por regiones de 1:40,000 hasta 1:150,000.³⁻⁶

En términos clínicos, la enfermedad de Pompe abarca una gama de fenotipos, pero clásicamente se divide en Pompe infantil y tardío, pero entre esos fenotipos existen manifestaciones muy heterogéneas que hacen difícil el diagnóstico.⁵⁻⁸

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe puede establecerse clínicamente en función de una manifestación típica como en casos infantiles o de sospecha en niños pequeños o adultos con debilidad en las extremidades, dificultad para caminar o distrofia de la cintura escapular.^{9,10}

Anteriormente el diagnóstico se establecía por biopsia muscular, pero ahora se mide la actividad enzimática de la GAA en fibroblastos o en gota seca. El gen se ha localizado en el cromosoma

17q25 y se designa como GAA en el mapa genético humano. Se han identificado más de 120 mutaciones en el gen GAA.¹¹⁻¹⁵

La terapia de reemplazo enzimático consiste en la administración intravenosa de la enzima alglucosidasa alfa, cuya dosis estándar inicial es de 20 mg/kg por infusión cada dos semanas. En algunos estudios se reporta mejoría en la función motora, cardíaca y pulmonar.^{16,17}

En las Guías de Práctica Clínica (GPC) se recomienda realizar valoraciones motoras y funcionales de los pacientes al inicio de la terapia y durante su seguimiento. También es importante monitorear la funcionalidad cardíaca y pulmonar.¹⁷

El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución de los pacientes antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa.

CASOS CLÍNICOS

Se comunica el caso de tres pacientes analizadas de forma individual considerando el antes y después del tratamiento. Se evaluaron el índice cardiorrespiratorio, la saturación de oxígeno, la caminata de seis minutos y la prueba de escaleras de tres minutos, así como la funcionalidad motora mediante escala de Walton (**Cuadro 1**) y de

Cuadro 1. Escala de funcionalidad de Walton

0	Normal
1	Carrera difícil
2	Marcha difícil
3	Utiliza pasamanos en la escalera
4	Imposibilidad para subir escaleras
5	Imposibilidad para incorporarse de una silla
6	Marcha con ayuda o bastón
7	En silla de ruedas. Se mantiene sentado. Bebe y come solo
8	Sedestación difícil sin ayuda. No bebe solo
9	Sedestación imposible sin ayuda. No come o bebe solo
10	Confinado en cama

acuerdo con las Guías de Práctica Clínica para glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe).¹⁷

Se incluyeron tres pacientes del sexo femenino con diagnóstico de enfermedad de Pompe que recibieron tratamiento enzimático con alglucosidasa alfa en la UMAE 25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, México, con edades entre 31 y 41 años. La edad de inicio de los síntomas con debilidad muscular fue de 14 años (12-16), pero fueron diagnosticadas varios años después, entre 29 y 39 años. La determinación de la enzima alfa-glucosidasa ácida se realizó en sangre seca, reportando concentraciones de 0.01-0.49 $\mu\text{mol/L/hora}$, muy por debajo de los valores normales. Todas eran homocigotas en el exón 7 con una mutación c.1082c>T, que a nivel de proteína es p.pro361Leu, ya que las tres pacientes eran familiares (dos hermanas y una prima). Dos pacientes (pacientes 2 y 3) habían tenido neumonía severa y estuvieron en ventilación mecánica por tiempo prolongado (más de 3 semanas), por lo que ameritaron traqueostomía. Debido a su debilidad muscular las pacientes tendían a acumular secreciones y se complicaron con neumonía adquirida en la comunidad, una de ellas (paciente 2) tuvo esta complicación cuatro meses antes de iniciar tratamiento y fue

egresada del hospital en silla de ruedas dependiente de oxígeno, el cual logró retirarse a los dos meses de tratamiento y actualmente la paciente deambula sin apoyo. La otra (paciente 3) había estado en terapia intensiva por neumonía y continuaba dependiente de ventilador mecánico a pesar de haberse curado su padecimiento infeccioso debido a la debilidad muscular; ésta inició tratamiento enzimático mientras tenía la ventilación mecánica y se logró retirar la ventilación después de la segunda dosis de alglucosidasa alfa y actualmente deambula sin apoyo y sin necesidad de oxígeno. La paciente 1 deambulaba sin apoyo, pero mostraba fatiga importante y disnea. El tiempo de tratamiento fue de 6 meses en una paciente y de 20 meses en las otras dos. **Cuadro 2**

Funcionalidad

Las pacientes fueron evaluadas mediante escala de funcionalidad de Walton antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa. La paciente 1 tenía una funcionalidad motora de 4 en la escala de Walton (deambulaba sin ayuda, pero imposibilidad para subir escaleras) antes del tratamiento y de 3 (camina sin ayuda, pero utiliza pasamanos en las escaleras) posteriormente. La paciente 2 tenía una funcionalidad de 7 (silla de ruedas, bebe y come sola), era dependiente de oxígeno con puntas nasales y BIPAP durante el sueño, y de 3 posterior al tratamiento, ya sin necesidad de oxígeno suplementario. La paciente 3 tenía una funcionalidad de 10 (postrada en cama) con intubación prolongada y sin poder retirar la ventilación mecánica y 6 meses después del tratamiento tenía una funcionalidad de 3.

Caminata de 6 minutos

Se realizó prueba de caminata de 6 minutos, ninguna de las pacientes tenía esta prueba antes de iniciar la terapia, ya que en dos pacientes no pudo realizarse por estar en silla de ruedas y en

Cuadro 2. Características clínicas, enzimáticas y moleculares de tres pacientes con enfermedad de Pompe atendidas en un hospital de noreste de México

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad actual (años)	32	41	31
Edad al inicio (años)	12	16	14
Edad de diagnóstico (años)	30	39	29
Tiempo de tratamiento (meses)	20	20	6
Enzima (µmol/L/h)	0.29	0.47	< 0.01
Mutación	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)
Traqueostomía	No	Sí	Sí
Alteración cardíaca	No	Dilatación auricular y disfunción diastólica tipo 2 pseudonormalizada	Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo-disfunción diastólica grado 1

cama. La paciente 1 pudo caminar 410 metros en 6 minutos sin desaturación. La paciente 2 pudo completar 230 metros y la prueba fue suspendida a los 4:56 minutos por mostrar fatiga. La paciente 3 completó 210 metros en 4:38 minutos y fue suspendida por fatiga.

Prueba de subir escalones

La prueba de subir escalones por 3 minutos no se había realizado antes de iniciar la terapia; se hizo como parte del seguimiento posterior al inicio de la terapia y solo fue completada por la paciente 1 que logró subir 16 escalones apoyada con el pasamanos y sin desaturación al final de la prueba. La paciente 2 logró subir 8 escalones con apoyo del pasamanos y se suspendió por fatiga, sin mostrar desaturación. La paciente 3 logró subir 8 escalones tomada del pasamanos y se suspendió la prueba por fatiga, sin mostrar desaturación. Todas las pacientes tenían saturaciones mayores del 90% después de la caminata o la prueba de escalones. **Cuadro 3**

Valoración cardíaca

El índice cardiotorácico era de 0.41 en la paciente 1 y su valoración por ecocardiograma

no reportó anomalías. La paciente 2 tenía un índice cardiotorácico de 0.46 y mostraba dilatación de ambas aurículas con disfunción diastólica leve, mientras que la paciente 3 tenía un índice cardiotorácico de 0.68 y cardiomiopatía hipertrófica, esta última también tenía hipotiroidismo. No se reportó hipertensión pulmonar en ninguna de las pacientes.

Oxigenación

La saturación de oxígeno en reposo y sin oxígeno suplementario previa al tratamiento fue del 98% en la paciente 1, que se mantuvo igual posterior al tratamiento. La paciente 2 tenía una saturación de oxígeno del 68%, por lo que requería oxígeno suplementario y posterior al tratamiento tenía 98% sin necesidad de oxígeno y en reposo. La paciente 3 tenía una saturación del 66% sin oxígeno y estaba dependiente de ventilador mecánico con oxígeno suplementario, y posteriormente del 96% sin necesidad de oxígeno.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe (OMIM 232300) es una enfermedad lisosomal debida a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, con la con-

Cuadro 3. Funcionalidad, saturación de oxígeno y condiciones cardiacas antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa en tres pacientes con enfermedad de Pompe en un hospital del noreste de México

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Funcionalidad motora [§]	4	3	7*	3	10**	3
Índice cardiorácico	ND	0.41	ND	0.46	ND	0.68
SaO ₂ ⁺ (%)	98	98	68	98	66	96
Caminata de 6 minutos	No se realizó	410 m en 6'	No pudo realizarse	230 m en 4'56"	No pudo realizarse	210 m en 4'38"
Escalera de 3 minutos	No se realizó	16 escalones	No pudo realizarse	8 escalones	No pudo realizarse	8 escalones

[§] Según la Escala de Walton.

* Silla de ruedas, dependiente de oxígeno.

** Postrada en cama con intubación prolongada.

⁺ Saturación de oxígeno en reposo sin aporte de oxígeno suplementario.

ND: no determinado.

secuente acumulación muscular de glucógeno. En términos clínicos, la enfermedad de Pompe abarca una gama de fenotipos.⁴⁻⁸

En este artículo se comunica el caso de tres pacientes femeninas, actualmente de 32, 41 y 31 años que corresponden a la paciente 1, 2 y 3, respectivamente. Ellas iniciaron con síntomas desde los 12-16 años; sin embargo, la progresión fue lenta y se diagnosticaron en la edad adulta, casi 15 años después de iniciar con síntomas.

En los adultos los síntomas inician entre la segunda y la séptima década de la vida, con debilidad de la musculatura proximal de la cintura pélvica y de los hombros, los músculos paraespinales y del cuello, ocasionando discapacidad que lleva a la necesidad de usar silla de ruedas.^{9,10,17-19} Las pacientes de los casos comunicados iniciaron con debilidad muscular proximal y fatiga, que fue progresando paulatinamente hasta la discapacidad motora, ya que una de ellas usaba silla de ruedas y la otra terminó postrada en cama.

Los pacientes tienden a tener infecciones respiratorias repetidas, ortopnea, apnea del sueño,

somnolencia diurna y cefalea matutina; progresivamente van requiriendo sistemas de apoyo ventilatorio que ayudan transitoriamente, ya que los músculos respiratorios continúan debilitándose a medida que la enfermedad avanza.^{9,17,18,19} El músculo cardíaco también suele verse afectado, mostrando miocardiopatía y disfunción ventricular.^{8,18} Dos de las pacientes padecieron neumonías y requirieron ventilación mecánica prolongada, por lo que tenían traqueostomía. Una de ellas no podía ser retirada del ventilador hasta después de dos dosis de alglucosidasa alfa.

Uno de los datos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil es la cardiomiopatía; sin embargo, no es común en el Pompe tardío,⁸ pero una de las pacientes tenía cardiomiopatía hipertrófica y recibía tratamiento por cardiología, y otra tenía dilatación auricular y disfunción diastólica leve sin necesidad de tratamiento. En un estudio realizado por Alandy-Dy y colaboradores se describen las características clínicas de pacientes con Pompe de inicio tardío, encontrando que 3/18 (16.6%) tenían cardiomiopatía y también 3/18, hipotiroidismo.¹⁸ Una de las pacientes en nuestro estudio también tenía hipotiroidismo.

En cuanto a la funcionalidad, se ha utilizado la escala de Walton que va de 0 a 10, donde 0 es normal y 10 postrada en cama. Antes del tratamiento las pacientes tenían funcionalidad alterada, solo una de ellas aún deambulaba y las otras dos estaban en silla de ruedas y cama, con necesidad de oxígeno suplementario. Posterior al tratamiento con alglucosidasa alfa todas lograron deambular sin apoyo y sin necesidad de oxígeno; sin embargo, solo una de ellas (la que siempre mantuvo una funcionalidad motora adecuada y deambulante) logró completar la prueba de caminata de 6 minutos y subir escalones 3 minutos, sin desaturación después de la prueba. Las otras dos pacientes, que estaban muy afectadas en su funcionalidad antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático, ya deambulaban y no necesitaban oxígeno, pero no lograron completar la prueba de caminata de 6 minutos, la cual tuvo que ser suspendida entre 4 y 5 minutos de haber iniciado por referir fatiga, pero sin que la saturación de oxígeno bajara a menos del 90%. En cuanto a la prueba de subir escalones, todas se apoyaron en el pasamanos, pero la paciente 1 fue la única que logró completarla, las otras dos tuvieron dificultad para subir 8 escalones y la prueba fue suspendida por fatiga. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en estudios de tratamiento en pacientes con fenotipo tardío en los cuales se observa mejoría significativa en la función motora y la calidad de vida de los pacientes tras el inicio de la terapia de reemplazo enzimático.^{19,20,21}

En cuanto a las mutaciones, la enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por distintas variaciones en el gen de la alfa-glucosidasa ácida (GAA). Las distintas variantes de este gen se han asociado con los distintos espectros de la enfermedad, así como con el pronóstico y respuesta terapéutica.^{7,12,13,22} La mutación que muestran las tres pacientes es c.1082c>T y son homocigotas, lo que indica consanguinidad de los padres. Dos de ellas son

hermanas (pacientes 1 y 2) y la paciente 3 es prima de ellas. Esta mutación se ha encontrado en varios países o poblaciones, por lo que se considera panétnica.²²

Otro factor importante para considerar, en relación con la variante mutacional, es el CRIM (*cross-reactive immunological material*), el cual es un importante predictor de respuesta a la terapia enzimática. Los pacientes se consideran CRIM negativos cuando ambos alelos portan la variante CRIM negativa llevando a que no se produzcan concentraciones detectables de la enzima alfa-glucosidasa ácida, como en la manifestación infantil clásica de la enfermedad, que tienen peor pronóstico y escasa respuesta al tratamiento enzimático, ya que tienden a producir mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes que inhiben la acción enzimática de la alglucosidasa alfa; mientras que los pacientes CRIM positivos por lo general están relacionados con el fenotipo tardío de la enfermedad, en estos casos tienen una expresión de la proteína que es enzimáticamente inactiva por defectos del plegado, efectos en la glucosilación o en las rutas intracelulares de transporte. Los pacientes CRIM positivos desarrollan menos anticuerpos neutralizantes contra la enzima alglucosidasa alfa y tienen mejor respuesta al tratamiento.^{22,23}

Otro factor importante a considerar entre las variantes mutacionales de la enzima es la frecuencia del alelo menor (MAF), la cual debe ser menor del 1% para considerarse una variante asociada con la enfermedad, lo cual permite diferenciar entre variantes no asociadas y asociadas con la aparición de la enfermedad de Pompe; en el estudio se identificó como MAF < 1% dentro de la base de datos catalogándose como una variante asociada con la enfermedad.^{22,23} La mutación reportada en nuestras pacientes (c.1082c>T) está catalogada dentro de la base de datos de variantes mutacionales www.pompevariantdatabase.nl como de manifestación clínica

menos severa y de inicio juvenil (antes de los 18 años), esto se correlaciona con las tres pacientes ya que mostraron síntomas desde los 12 a los 16 años, pero fueron diagnosticadas varios años después, ya que la progresión de la enfermedad tiende a ser más lenta; sin embargo, dos pacientes ya no lograban deambular y dependían de oxígeno suplementario, por lo que ya estaban en una etapa avanzada de la enfermedad. La mutación encontrada en nuestro estudio predice un CRIM positivo que se relaciona con buena respuesta al tratamiento enzimático.

Debido a que la mutación de nuestras pacientes es CRIM positiva, la respuesta al tratamiento enzimático ha sido satisfactoria, ya que las pacientes lograron caminar y tener mejor funcionalidad, ya no ameritaron aporte de oxígeno y, por tanto, ha mejorado su calidad de vida de manera considerable. En la revisión bibliográfica realizada nacional e internacional no se encontraron estudios de este tipo en población mexicana, siendo éste el primer estudio en México que reporta la respuesta al tratamiento enzimático en pacientes con enfermedad de Pompe tardío.

CONCLUSIONES

En los casos comunicados hubo mejoría en la función motora en las tres pacientes después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático, lo cual es consistente con otros estudios que han evaluado la respuesta al tratamiento en pacientes con características similares. Éste es el primer reporte de este tipo en población mexicana, donde identificamos una mutación panétnica que predice un CRIM positivo y, por tanto, se espera buena respuesta al tratamiento con alglucosidasa alfa. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad rara, se necesitan estudios que valoren la respuesta terapéutica y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para mejorar la calidad de la evidencia y optimizar las estadísticas mundiales y de nuestro país.

REFERENCIAS

1. Majed Dasouki, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, et al. Pompe disease literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 751-776. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
2. Raben N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (1): 42-47. doi: 10.5414/cpp47042.
3. Drost MR, Schaart G, van Dijk P, van Capelle CI, et al. Both type 1 and type 2 muscle fibers can respond to enzyme therapy in Pompe disease. *Muscle Nerve* 2008; 37 (2): 251-255. doi: 10.1002/mus.20896.
4. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144 (2): 35-43. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.053.
5. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 671-676. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.033.
6. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MCB, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252(8):875-84.
7. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160 (1): 80-88. doi: 10.1002/ajmg.c.31322.
8. Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19 (1): 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.09.018>.
9. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128 (3): 671-677. doi: 10.1093/brain/awh384.
10. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40 (1): 149-60. doi: 10.1002/mus.21393.
11. Bravo-Oro A, De la Fuente-Cortez B, Molina-García A, Romero-Díaz V, et al. Diagnóstico e intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Pompe. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (5): 536-551.
12. Hermans MM, Van Leenen D, Kroos M, Beesley CE, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2004; 23 (1): 47-56. doi: 10.1002/humu.10286.
13. Alcántara-Ortigoza, González-del Ángel A, Barrientos-Ríos R, Cupples C, et al. Screening of late-onset Pompe disease in a sample of Mexican patients with myopathies of unknown etiology: Identification of a novel mutation in the acid α -glucosidase gene. *J Child Neurol* 2010; 25 (8): 1034-1037. <https://doi.org/10.1177/0883073809356035>.

14. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kamoi-Kay CS, Scola RH. Biopsia muscular en la enfermedad de Pompe. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 284-289. DOI: 10.1590/0004-282X20130022.
15. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013; 70: 923-927. doi: 10.1001/2013.jamaneurol.486.
16. Winkel LP, et al. Cambios morfológicos en el tejido muscular de pacientes con enfermedad de Pompe infantil que reciben terapia de reemplazo enzimático. *Nervio Muscular* 2003; 27: 743-751.
17. Guía de práctica clínica CENETEC: Diagnóstico y tratamiento de glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe). www.cenetec.salud.gob.mx.
18. Alandy-Dy J, Wencil M, Hall K, Simon J, et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019; 7 (13): 276-283. doi: 10.21037/atm.2019.06.48.
19. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103 (1): 1-11. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.004.
20. Winkel LP, Van den Hout J, Kamphoven J, Disseldorp J, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502. doi: 10.1002/ana.20019.
21. Gungör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inher Metab Dis* 2016; 39 (2): 253-260. doi: 10.1007/s10545-015-9889-6.
22. Niño M, In 't Groen SLM, Bergsma AJ, Van der Beek NAME, et al. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. *Hum Mutat* 2019; 1: 1-14. doi: 10.1002/humu.23854.
23. Kishnani PS, Goldenberg P, DeArme SL, Heller J, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010; 99 (1): 26-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.

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.

Las lesiones orales lineales son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂

Linear oral lesions are an early sign of vitamin B₁₂ deficiency.

Saray Aranda-Romo,^{1,2} Francisco Javier Aguilar-Zapata,¹ Francisco Javier Tejeda-Nava,¹ Alan Roger Dos Santos-Silva,³ Othoniel Hugo Aragón-Martínez,² Juan Antonio Cepeda-Bravo²

Resumen

ANTECEDENTES: Las lesiones eritematosas orales lineales se consideran signos tempranos de deficiencia de vitamina B₁₂; establecer un diagnóstico oportuno evita secuelas neurológicas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino con diabetes mellitus tipo 2 en control con metformina desde hacía 6 años, el cual manifestó ardor y dolor en la cavidad oral de 6 meses de evolución, multitratado sin respuesta a las terapias indicadas. Se identificaron lesiones eritematosas orales lineales en diferentes zonas de la mucosa bucal, se estableció el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂, sin anemia megaloblástica. A dos años de su seguimiento se encuentra libre de lesiones y la diabetes mellitus tipo 2 bajo control.

CONCLUSIONES: Las lesiones eritematosas orales lineales en la mucosa bucal son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂ en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina por periodos prolongados.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de vitamina B₁₂; diabetes mellitus tipo 2; mucosa bucal; metformina.

Abstract

BACKGROUND: Linear oral erythematous lesions are considered early signs of vitamin B₁₂ deficiency; establishing an opportune diagnosis avoids neurological sequelae.

CLINICAL CASE: A 60-year-old male patient with type 2 diabetes mellitus in control with metformin for 6 years, who presented burning and pain in the oral cavity of 6 months of evolution, multi-treated without improvement to the indicated therapies. Linear oral erythematous lesions were identified in different areas of the buccal mucosa, a diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency was established, without megaloblastic anemia. Two years after his follow-up, he was free of lesions and type 2 diabetes mellitus under control.

CONCLUSIONS: Linear erythematous oral lesions on the buccal mucosa are an early sign of vitamin B₁₂ deficiency in patients with diabetes mellitus 2 receiving metformin treatment for prolonged periods.

KEYWORDS: Vitamin B₁₂ deficiency; Type 2 diabetes mellitus; Buccal mucosa; Metformin.

^{1,2} Clínica de Diagnóstico, Posgrado de Periodoncia, Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

³ Departamento de diagnóstico oral, Escuela de Odontología Piracicaba Campinas, Sao Paulo, Brasil.

Recibido: 5 de septiembre 2020

Aceptado: 2 de mayo 2021

Correspondencia

Saray Aranda Romo
sarayaranda@fest.uaslp.mx

Este artículo debe citarse como:

Aranda-Romo S, Aguilar-Zapata FJ, Tejeda-Nava FJ, Dos Santos-Silva AR, Aragón-Martínez OH, Cepeda-Bravo JA. Las lesiones orales lineales son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂. Med Int Méx 2023; 39 (1): 178-183.

ANTECEDENTES

La metformina es el medicamento de elección para el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus 2;^{1,2} en el mercado existe una gran variedad de medicamentos de patente, así como genéricos intercambiables (GI). Éstos tienen la misma dosis, efectos, efectos adversos y rutas de administración que los de patente, pero con precios más económicos, por tal motivo un gran porcentaje de la población decide utilizarlos para el control de enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus 2.³

La administración de este medicamento por periodos prolongados puede ocasionar efectos adversos.² Uno de los efectos adversos descritos ampliamente es la reducción de la motilidad intestinal, lo que lleva al excesivo crecimiento de bacterias o disbiosis (la disbiosis o disbacteriosis es una alteración en la composición o funciones de los microorganismos que habitan en el intestino) y resulta en una mala absorción intestinal de la vitamina B₁₂.^{4,5} La asociación de manifestaciones orales, deficiencia de vitamina B₁₂ y anemia megaloblástica es bien conocida.⁶ Los signos no son específicos; sin embargo, la estomatodinia, glositis, queilitis angular y mucositis con eritema difuso, entre otros, se han reportado previamente.^{6,7} Las lesiones eritematosas orales lineales aparecen en raras ocasiones antes de que se encuentren marcadores sistémicos de anemia o, incluso, efectos más severos, como la neuropatía;⁸ por tal motivo es de vital importancia llevar a cabo la exploración sistemática de la mucosa bucal en pacientes diabéticos bajo tratamiento con metformina, con la finalidad de identificar signos y síntomas sugerentes de deficiencia de vitamina B₁₂. Es necesario llevar un tratamiento multidisciplinario integral de estos pacientes mediante una comunicación constante entre el médico tratante y el especialista en medicina bucal. Se comunica un caso de lesiones eritematosas orales lineales de 6 meses de evolu-

ción asociadas con deficiencia de vitamina B₁₂, sin anemia megaloblástica en un paciente con diabetes mellitus 2, en control con metformina (GI) multitratado por varios especialistas sin respuesta a las terapias indicadas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad que acudió a consulta por padecer odinofagia, dificultad para comer ciertos alimentos, sensación de ardor en ciertas zonas de la boca, especialmente en la orofaringe y la lengua. Entre los antecedentes médicos de importancia destacó diabetes mellitus tipo 2 de 6 años de evolución, solo había sido medicado con Imalet (metformina 500 mg/glibenclamida 2 mg). Seis meses antes inició con glosodinia y odinofagia posterior al cambio de su medicamento por uno GI, que él decidió comprar. Acudió a consulta con distintos profesionales de la salud y fue medicado con antibióticos, antihistamínicos, antimicóticos, antivirales y talidomida sin evolución favorable. En la exploración intraoral se observaron múltiples lesiones eritematosas lineales, principalmente en el paladar blando, la mucosa yugal bilateral y el vientre de la lengua (**Figuras 1 y 2**). Se plantearon como diagnósticos diferenciales candidiasis eritematosa, enfermedad liquenoi-de oral, pénfigo, penfigoide y deficiencia de vitamina B₁₂. En los estudios de laboratorio se identificaron los siguientes valores alterados: glucosa 200 mg/dL, triglicéridos 195 mg/mL, vitamina B₁₂ 159 pg/dL, vitamina D 19 ng/dL. Biometría hemática sin alteraciones. Con base en la historia clínica, las manifestaciones orales y los estudios de laboratorio se estableció el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂. Se indicó en primer lugar interconsulta con médico tratante para solicitar la valoración del paciente y su medicación, se informó, además, del efecto adverso en la cavidad oral de la metformina (GI). Adicionalmente, se prescribió hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) a dosis de 10,000 µg, 100 mg



Figura 1. Lesiones eritematosas lineales en el paladar blando, la mucosa yugal y el vientre de la lengua.



Figura 2. Lesiones eritematosas lineales en la mucosa yugal y el vientre de la lengua.

de clorhidrato de tiamina (vitamina B1) y 50 mg de clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆) [Beyoyecta Tri] vía IM una vez a la semana durante 5 semanas y vitamina D3 2000 UI diariamente. A la semana se observó disminución de las lesiones eritematosas y en 2 semanas las lesiones desaparecieron en su totalidad (**Figuras 3 y 4**). A dos años de seguimiento el paciente se encuentra libre de lesiones, en control con su medicamento de patente (metformina 500 mg glibenclamida 2 mg, Imalet) y estricto control nutricional. Las cifras base de glucosa se mantienen estables en un rango de 93-125.

DISCUSIÓN

Se comunica un caso de lesiones eritematosas orales lineales como signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂, sin anemia megaloblástica evidente en un paciente con diabetes

mellitus 2 en control con MF durante 6 años. Es de nuestro conocimiento que no existe un reporte previo en este grupo de pacientes. La anemia megaloblástica, síntomas gastrointestinales o glositis y síntomas neuropsiquiátricos se consideran signos clásicos de la deficiencia de vitamina B₁₂; es importante el diagnóstico oportuno, ya que los signos neurológicos pueden ser irreversibles.⁹ No obstante, la deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar manifestaciones orales clásicas, como la glositis de Hunter (en un 25% de los casos) y no específicas, que incluyen glosodinia, úlceras recurrentes, parestesia, ardor, prurito, disgeusia, xerostomía, mucositis y queilitis.⁶ Se ha sugerido que las lesiones eritematosas orales lineales corresponden a un estado inflamatorio inicial de la deficiencia de vitamina B₁₂, a medida que esto avanza aparece la atrofia de las papilas en más de la mitad de la lengua.¹⁰

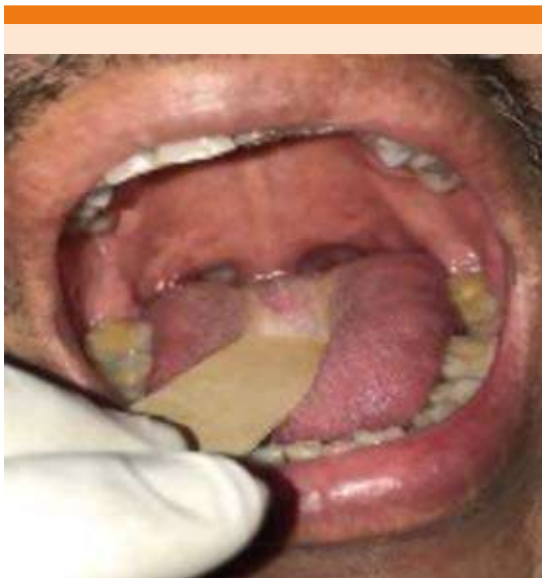


Figura 3. Alivio de las lesiones eritematosas lineales en el paladar blando y la lengua.



Figura 4. Alivio de las lesiones eritematosas lineales en la mucosa yugal.

Esto coincide con las características clínicas orales de este paciente, por tal motivo no se identificó la deficiencia; es importante mencionar que la concentración plasmática de vitamina

B₁₂ en el paciente fue de 159 pg/mL, los valores normales se consideran de 160 a 970 pg/mL, lo que confirma que era un signo oral temprano de la deficiencia y las lesiones eritematosas orales lineales no estaban relacionadas con otras enfermedades infecciosas, como candidiasis oral, la cual se descartó porque el paciente ya había recibido tratamiento con antimicóticos sin alivio del cuadro. Por otro lado, no se llevó a cabo la toma de biopsia debido a que mediante la historia clínica completa y solicitud de análisis de laboratorio fue posible identificar la causa de las lesiones eritematosas orales lineales. La detección sérica de vitamina B₁₂ puede estar justificada en pacientes con uno o más factores de riesgo, como resecciones del intestino delgado o gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, administración de metformina durante más de cuatro meses, administración de inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de histamina H₂ durante más de 12 meses, ser vegano o vegetariano estricto y adultos mayores de 75 años. La medición del ácido metilmalónico sérico debe usarse para confirmar la deficiencia en pacientes asintomáticos de alto riesgo con concentraciones normales bajas de vitamina B₁₂.⁴

Graells y colaboradores¹⁰ reportaron 4 casos clínicos de deficiencia de vitamina B₁₂ sin anemia, pero con evidencia de macrocitosis; en este paciente no se identificó macrocitosis, además, no reportan pacientes con deficiencia debido a la metformina. Las manifestaciones orales fueron inespecíficas y los valores de laboratorio normales, por tal motivo el diagnóstico y tratamiento de este paciente se retrasó durante 6 meses, esto coincide con lo reportado previamente en la bibliografía, en donde el diagnóstico se establece en un periodo de uno a 72 meses. El paciente acudió con diversos especialistas del área médica y recibió múltiples tratamientos sin mejoría; los medicamentos que son prescritos frecuentemente en estos pacientes son los antimicóticos debido a la apariencia eritematosa

de las lesiones, en este caso se prescribieron, además, antibióticos, antivirales y talidomida. La administración indiscriminada de estos fármacos puede llevar a efectos adversos indeseables para el paciente, por lo que se sugiere evitar prescribir medicamentos hasta tener un diagnóstico certero de las lesiones. Las lesiones eritematosas en pacientes con diabetes mellitus 2 y administración prolongada de metformina deben considerarse un monitor clínico para establecer el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂, sobre todo en estadios iniciales; ante la sospecha se recomienda realizar la determinación de vitamina B₁₂ y ácido fólico, en este caso no se contó con la determinación de ácido fólico, pero fue evidente la deficiencia de vitamina B₁₂ para establecer el diagnóstico y manejo del paciente. La administración oral de altas dosis de vitamina B₁₂ (1 a 2 mg al día) es tan eficaz como la administración intramuscular para corregir la anemia y los síntomas neurológicos. La terapia intramuscular conduce a una mejoría más rápida y debe considerarse en pacientes con deficiencia grave o síntomas neurológicos graves.^{4,9}

Por otro lado, es difícil saber si la deficiencia se debió a la administración prolongada de la metformina o al cambio de medicamento por un GI. Los diabéticos tratados con metformina durante un periodo prolongado y dosis más altas se asocian con concentraciones más bajas de vitamina B₁₂ y neuropatía periférica más grave.²

La administración de GI se considera segura de acuerdo con el estudio publicado por Field y colaboradores.⁷ Sin embargo, Faasse y su grupo¹¹ reportan un incremento en efectos adversos en pacientes que reciben fármacos GI. Tras la evaluación médica el paciente continuó su control de diabetes con Imalet, estricto control nutricional, y a dos años de seguimiento se mantiene sin lesiones orales. Debido al incremento de pacientes con diabetes mellitus y administración

de metformina (GI), es necesario llevar a cabo una revisión minuciosa de la cavidad oral por parte de los médicos tratantes y, en caso de identificar cualquier signo o síntoma oral, establecer un diagnóstico adecuado y tratamiento de estos pacientes, ya que al tener dolor en la boca la alimentación se ve afectada y, por ende, su salud sistémica. El establecimiento de un equipo multidisciplinario médico-odontológico es necesario para el seguimiento y control de los pacientes con diabetes mellitus 2.

Las lesiones eritematosas orales lineales en la mucosa bucal son un signo temprano de deficiencia de vitamina B₁₂ en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina por periodos prolongados; la identificación y el diagnóstico y tratamiento correctos deben llevarse a cabo de manera multidisciplinaria.

REFERENCIAS

1. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetología* 2017; 60 (9): 1586-93. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
2. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetología* 2016; 59 (3): 426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
3. Das M, Choudhury S, Maity S, Hazra A, Pradhan T, Pal A, et al. Generic versus branded medicines: An observational study among patients with chronic diseases attending a public hospital outpatient department. *J Nat Sci Biol Med* 2017; 8 (1): 26-31. doi: 10.4103/0976-9668.198351.
4. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): Vitamin B-12 review. *J Nutr* 2018; 148 (suppl_4): 1995S-2027S. doi: 10.1093/jn/nxy201.
5. Sansome DJ, Xie C, Veedfald S, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 (2): 141-8. <https://doi.org/10.1111/dom.13869>.
6. Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Hüttenberger B, Lorette G, Vaillant L. [Clinical manifestations of the mouth revealing Vitamin B12 deficiency before the onset of anemia]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 (2 Pt 1): 191-4.
7. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995; 24 (10): 468-70. doi: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01136.x.

8. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120 (2): 915-26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7>.
9. Babior BM, Bunn HF. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 1991: 1523-9.
10. Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, Gonzalez J, Saavedra J. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (3): 498-500. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.011>.
11. Faasse K, Cundy T, Gamble G, Petrie KJ. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med* 2013; 75 (1): 90-6. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.

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.

Cronología de la enfermedad de Castleman

Chronology of Castleman disease.

Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez,¹ Luis Fernando Alejo-Fuentes,² Germán Alan Stahl-López,² Ana Gabriela Pérez-Romero³

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Castleman es una enfermedad rara que pertenece a un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos, descrita por primera vez por el Dr. Benjamin Castle en el decenio de 1950. Tiene dos manifestaciones clínicas: los subtipos unicéntrico y multicéntrico con afectación ganglionar más agresiva. La forma de enfermedad de Castleman multicéntrica actúa como un linfoma sin ser un cáncer, aunque finalmente un grupo de estos pacientes padecerá linfoma y recibirá el tratamiento correspondiente. La enfermedad de Castleman es mayor en la población de adultos jóvenes con ligero predominio en el sexo femenino. El diagnóstico se establece mediante hallazgos clínicos y un patrón histopatológico. En la enfermedad de Castleman unicéntrica la variante histopatológica predominante es hialino vascular que se encuentra en el 80% de los casos, mientras que en la multicéntrica la variante es celular plasmática en el 20% de los casos. La enfermedad de Castleman unicéntrica puede curarse mediante la extirpación quirúrgica del ganglio, mientras que las opciones de tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica pueden incluir corticosteroides, inmunoterapia (rituximab), radioterapia o quimioterapia con AVBD.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 49 años que manifestó malestar general, múltiples adenomegalias y síntomas B, concluyendo el diagnóstico clínico y patológico de enfermedad de Castleman variante hialino vascular.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Castleman puede considerarse una enfermedad benigna y de buen pronóstico dependiente de la variante clínica e histopatológica, ya que no está exenta de progresión.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman; linfadenopatía; trastornos linfoproliferativos.

Abstract

BACKGROUND: Castleman disease is a rare disease belonging to a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders, first described by Dr. Benjamin Castle in the decade of 1950. It has two distinct clinical presentations: the subtypes unicentric (UCD) and the multicentric (MCD), with more aggressive node involvement. The multicentric Castleman disease form acts like lymphoma without being a cancer, and eventually a group of these patients develop lymphoma and are treated accordingly. The median age of presentation is in young adults, with discrete female predominance. The diagnosis is made through clinical findings and a histopathological pattern. The unicentric Castleman disease is the hyaline vascular variant found in 80% of cases. The MCD form is the plasmatic cell variant with the 20% of the cases. Unicentric Castleman disease can be cured by surgically removing the node, whereas the treatment options against the multicentric Castleman disease may include corticosteroids, immunotherapy (rituximab), radiotherapy or AVBD chemotherapy.

CLINICAL CASE: A 49-year-old male patient presenting malaise, several enlarged lymph nodes and B symptoms, altogether along with histological findings of hyaline vascular variant integrate the unicentric Castleman disease subtype.

CONCLUSIONS: Castleman's disease can be considered a benign disease with a good prognosis depending on the clinical and histopathological variant, since it is not exempt from progression.

KEYWORDS: Castleman's disease; Lymphadenopathy; Lymphoproliferative disorders.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco. Hospital General de Zona 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México.

² Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México.

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Recibido: 6 de septiembre 2020

Aceptado: 1 de marzo 2021

Correspondencia

Miguel Ángel Mendoza Romo Ramírez
miguelmerz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mendoza Romo-Ramírez MA, Alejo-Fuentes LF, Stahl-López GA, Pérez-Romero AG. Cronología de la enfermedad de Castleman. Med Int Méx 2023; 39 (1): 184-189.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Castleman es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que pueden manifestarse como enfermedad de Castleman unicéntrica o multicéntrica.¹ La enfermedad unicéntrica y multicéntrica son afecciones independientes, con manifestación clínica particular, pero distinta respuesta al tratamiento y resultados a largo plazo.² En la enfermedad de Castleman unicéntrica se afecta únicamente un nódulo linfático o un grupo de nódulos de una sola región. La incidencia anual de enfermedad de Castleman unicéntrica se estima en aproximadamente de 4900-6000 pacientes en Estados Unidos; sin embargo, se desconoce la prevalencia en México. La edad media de manifestación es de 30 a 35 años, aunque puede ocurrir en cualquier grupo etario. No existe predominio de sexo, aunque en algunas series se ha reportado mayor incidencia en el sexo femenino.^{3,4} En la enfermedad de Castleman unicéntrica existe asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus del herpes tipo 8 (HHV-8), pero no se han establecido factores de riesgo epidemiológico. La confirmación diagnóstica se logra mediante el examen patológico, realizado mediante biopsia por escisión del tejido afectado.⁵

En términos histológicos, la enfermedad de Castleman hialino vascular muestra folículos linfoides hiperplásicos redondos o irregulares, de tamaño similar dispersos en la corteza y la médula del ganglio linfático. Algunos de estos folículos tienen dos o más centros germinales referidos como centros germinales gemelos (*twinning*). Los centros germinales son atróficos, generalmente fibróticos mostrando en su interior escasos linfocitos reducidos en tamaño y numerosas células dendríticas foliculares. En la paracorteza se identifican vénulas de endotelio alto con fibrosis leve perivascular y en forma dispersa estos vasos penetran radialmente hacia

los centros germinales formando estructuras que semejan una paleta en espiral (*lollipop*). En algunos casos, dentro de los centros germinales atróficos existen células displásicas con núcleos grandes de contornos irregulares, cromatina granular y nucléolos pequeños.^{6,7}

La cirugía es inminente cuando se encuentran linfadenopatías, lesiones sospechosas en el tórax o el abdomen, síntomas B y, a menudo, un diagnóstico funcional de linfoma u otra enfermedad sistémica. Se ha valorado al tratamiento quirúrgico como curativo por las observaciones realizadas según los trastornos linfoproliferativos postrasplante, que en la afectación unicéntrica es una discrasia linfocitaria inducida por virus. Asimismo, el tratamiento del sarcoma de Kaposi mediante cirugía u otra monoterapia local, como la radiación, se ha demostrado eficaz en pacientes VIH negativos.⁸ Se ha propuesto recientemente la intervención de masas no resecables o de localización peligrosa mediante administración de corticosteroides, rituximab o ambos, radioterapia o quimioterapia con AVBD tratándose desafortunadamente como un tipo de linfoma de Hodgkin.⁹ La terapia óptima de la enfermedad de Castleman unicéntrica hasta el momento es la resección quirúrgica, generalmente curativa si la enfermedad es susceptible de resección completa utilizando la escala de Ann Arbor. Se realizó un estudio de 48 de pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica tratados mediante resección quirúrgica completa logrando la supervivencia y excelente pronóstico en todos los casos.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años de edad, pintor. Entre sus antecedentes destacó lo siguiente: alergia a ibuprofeno, hernioplastia inguinal izquierda sin tensión, sin complicaciones. No tenía antecedentes personales ni familiares de importancia. Inició su padecimiento actual en

septiembre de 2019 al tener malestar general, artralgias, mialgias, disfagia y dolor en las regiones II, III y IV del cuello. A la exploración física destacó: caquexia, adenomegalias en el hemicuello derecho y ambas regiones supraclaviculares, móviles, no adheridas a planos profundos, fuerza 3/4 en las cuatro extremidades, el resto de la exploración sin alteraciones. Refirió haber tenido en días previos fiebre cuantificada de 39°C, sudoración profusa de predominio nocturno y pérdida de peso no intencionada de 10 kg en 4 meses; se dio tratamiento con esteroides, analgésicos y antibiótico. El ultrasonido de hígado y vías biliares no reportó alteraciones. Tuvo evolución tórpida, por lo que se solicitó tomografía de cuello, tórax y abdomen en fase simple que mostró lo siguiente: ganglios linfáticos de aspecto inflamatorio en la cadena cervical, más evidentes en niveles II, III y IV de predominio derecho. Se observó la región supraclavicular con cadenas ganglionares y huecos axilares libres. El resto de los tejidos blandos sin alteración tomográfica. En octubre de 2019 se realizó disección ganglionar cervical derecha, identificada en la tomografía de diámetro anteroposterior de 14.3 mm y diámetro longitudinal con el ganglio más proximal alcanzando incluso 32 mm (**Figuras 1 y 2**). Se envió al departamento de patología estatal como estudio de inmunohistoquímica, estableciendo el diagnóstico de enfermedad de Castleman de variante hialino vascular. **Figura 3 y Cuadro 1**

El paciente respondió favorablemente al tratamiento posquirúrgico durante 4 meses mediante la administración de esteroides; desafortunadamente se agregaron disfagia y fiebre persistente sin responder a medios físicos ni antipiréticos convencionales.

Se decidió iniciar inmunoterapia con anticuerpo monoclonal CD20 rituximab 650 mg en 500 cc de solución salina al 0.9%, infusión IV a 20 cc por hora, incrementando cada 20 minutos 20 cc/

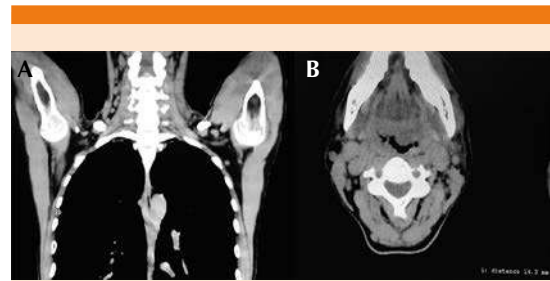


Figura 1. A. Imagen de reconstrucción coronal de tomografía simple de cuello y tórax. Se observan múltiples adenopatías en las cadenas ganglionares yugulares superiores y cervicales profundas a nivel del cuello, con huecos axilares sin evidencia de adenopatías, mismos que coinciden con la clínica del paciente. **B.** Tomografía con corte axial simple, se observa crecimiento ganglionar con diámetro en su eje corto de 14.3 mm con pérdida de hilio graso, morfología esférica de bordes lisos y contornos definidos correspondiente a zona de ganglios linfáticos yugular superior (nivel 2a) y ganglios linfáticos cervicales profundos (nivel 2b), no desplazan la vía aérea ni causan efecto de masa en el músculo adyacente.

hora hasta un máximo de 200 cc/hora, durante 8 sesiones repartidas en 4 sesiones mensuales durante los días 3, 10, 17 y 24 de febrero de 2020 (5 meses después del inicio de cuadro clínico) y 2, 9, 16, 23 de marzo de 2020, reportando picos febriles secundarios a la sesión además de malestar general a pesar de la premedicación con difenhidramina 20 mg IV, paracetamol 1 g VO e hidrocortisona 100 mg IV. Posteriormente se reportaron cuadros de dolor faríngeo secundarios a faringoamigdalitis purulenta. A pesar de las sesiones con rituximab, seguimiento de laboratorio y premedicación sintomatológica, continuó con evolución tórpida, episodios de disfagia y fiebre no controlada durante 3 meses, sin obtener respuesta favorable. Durante junio y julio de 2020 se comenzaron 23 sesiones de radioterapia a nivel local de la resección previa acompañada de profilaxis bactericida y micótica. Se obtuvo respuesta favorable y remisión de los

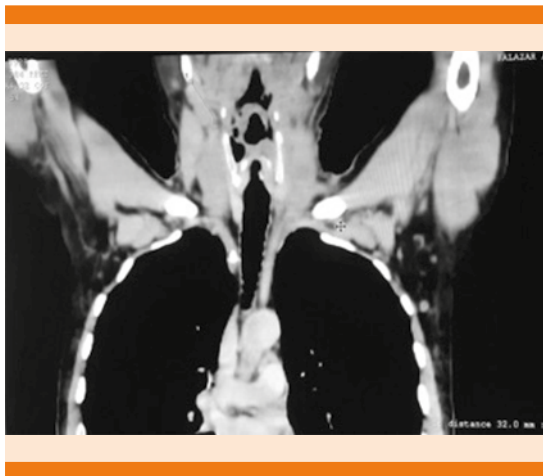


Figura 2. Reconstrucción coronal de tomografía simple de cuello y tórax, se muestran adenopatías previamente descritas mostrando el eje longitudinal de ambos ganglios de 32 mm, huecos axilares con ganglios con morfología habitual, hilio graso, diámetros dentro de parámetros normales.

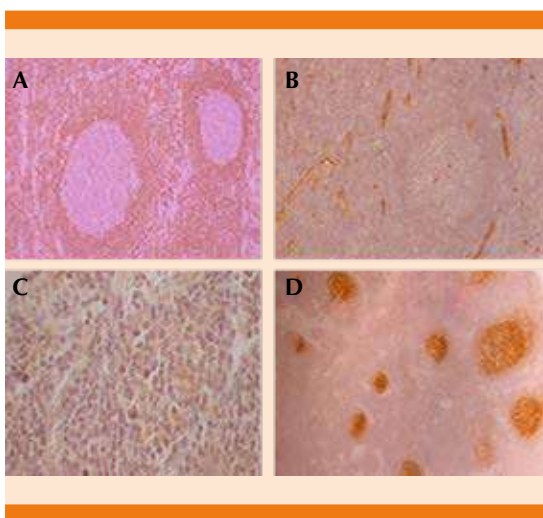


Figura 3. Inmunohistoquímica de la enfermedad de Castleman tomada de ganglios linfáticos. **A.** BCL2. **B.** CD34. **C.** HHV8. **D.** CD23. Se identifican células dendríticas foliculares que se encuentran dentro de centros germinales característicos de EC-HV.

Cuadro 1. Diagnóstico por patología: enfermedad de Castleman variante hialino vascular

Anticuerpo	Clona/marca	Resultado
CD20	L26, BioSB	Positivo
BCL2	124, Cell Marque	Positivo
CD23	MRQ-57, Cell Marque	Positivo
CD35	Ver-Mac-DRC, Dako	Positivo
HHV8	13BioSB	Negativo (control negativo) Positivo nuclear
K167	SP6, Biocare	Positivo 40%
CD34	QB End10, Dako	Positivo en vasos
CD138	M115, Dako	Reactivo

síntomas hasta la fecha, probablemente por la variante histopatológica, de mejor pronóstico.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo poco común; su clasificación patológica diferencia la enfermedad unicéntrica de la multicéntrica según la distribución anatómica y de la enfermedad de células plasmáticas según el patrón de destrucción de los ganglios linfáticos. La variante hialino vascular y de células plasmáticas tienen carácter benigno, tratada mediante cirugía. Talat y su grupo sostienen que la variante hialina tiene mejor pronóstico, presuntamente por su manifestación frecuente en la enfermedad unicéntrica y, por tanto, parece asociarse con mejor resultado. La manifestación multicéntrica y asociada con HHV-8 conllevan mal pronóstico, ligado a la necesidad absoluta de tratamiento agresivo mediante radiación, quimioterapia, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales o medicamentos antivirales.¹⁰

A pesar de que el subtipo hialino vascular es el más reportado, la enfermedad de Castleman se conforma de 4 variantes, cada una con origen y clínica particulares a pesar de tener similitudes clínicas y terapéuticas. Se han reconocido los tipos hialino vascular (80%), mayormente es asintomático. Se reconoce la variante de células plasmáticas (< 20%), caracterizada por linfadenopatía localizada, síntomas constitucionales, anormalidades de laboratorio y organomegalias. La manifestación multicéntrica y asociada con HHV-8 son las menos comunes, encontradas en menos del 10%, representadas por linfadenopatía generalizada, además de lo encontrado en la variante de células plasmáticas. Se dilucida la distribución de la enfermedad, concretamente en el cuello y la cabeza, siendo la manifestación más común a nivel I del cuello, representando a un tercio de los pacientes afectados, seguido de la región IV/V del cuello, que ocurre en un 26.6%; la localización difusa y en regiones II/III se encuentra en el 13.3%, por último, se encuentra en la nasofaringe y la parótida en menos del 10%.¹¹

Se ha encontrado que la variante unicéntrica responde de manera favorable a la cirugía mediante la resección del tumor, asegurando la resección del ganglio linfático primario afectado con márgenes libres. Si un grupo de ganglios linfáticos está afectado, es necesario realizar una linfadenectomía sistemática locorregional. Sobre la base de los resultados obtenidos por Talat y su grupo en 278 pacientes con la variante unicéntrica se puede concluir que la cirugía de resección sin abordaje multimodal adicional es segura; en este contexto, la cirugía tanto el establecimiento de un diagnóstico basado en tejidos y la curación de la afección.¹²

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos; únicamente puede encontrarse elevación de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, además de leucocitosis, la cual no se encontró en el caso reportado (leucocitos

máximos 6.81 miles/UL), y fiebre leve presente en el caso (temperatura cuantificada de 39°C). Aunado a los síntomas iniciales usualmente se diagnostica de forma inicial como linfoma. Este hallazgo es similar al encontrado en el caso, ya que como primer diagnóstico se determinó linfoma no Hodgkin. En la enfermedad unicéntrica, la linfadenopatía es unifocal y el ganglio linfático inflamado suele tener un tamaño medio superior al observado en los ganglios linfáticos del linfoma. Se ha reportado que el tamaño medio puede llegar a ser de 5.7 cm, en nuestro paciente fue de 3.2 cm. Para poder establecer el diagnóstico certero, la evaluación de todos los ganglios periféricos mediante el examen clínico es vital, principalmente los encontrados en el cuello central y lateral, así como los nucales supraclavicular y dorsal, axilas e ingles. Si el examen clínico no es satisfactorio, debe solicitarse USG para dilucidar la enfermedad. La toma de biopsia tiene igual importancia para la subclasificación, teniendo en cuenta que un número significativo de pacientes muestra hallazgos de ambas clases histopatológicas, clasificadas como mixtas. Esta manifestación pleiomórfica a nivel histopatológico puede relacionarse con la infección viral crónica y reflejar al agente viral causante específico. El mejor abordaje imagenológico se realiza mediante TAC con contraste del cuello, tórax, abdomen y pelvis. La evaluación corporal completa tiene un valor predictivo alto para demostrar o excluir la enfermedad en estas regiones debido a que el tamaño mínimo de cualquier tejido enfermo reportado en enfermedad unicéntrica o multicéntrica es mayor a 1 cm.

Se ha reportado un aumento importante de incidencia por la variante multicéntrica a partir de 1980, cuando se comenzó a notar en pacientes inmunodeprimidos con VIH. En estos pacientes, la enfermedad se asoció frecuentemente con el sarcoma de Kaposi, lo que llevó al descubrimiento del virus herpes 8 (HHV8) como causante patológico. La replicación de HHV8 en los nódulos

linfáticos del centro germinal expresa IL-6 viral, IL-6 humana y proteínas proinflamatorias, causantes de los cambios histopatológicos característicos que se observan en pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica, que a la larga conducen a la disfunción multiorgánica. A pesar de la asociación conocida entre la inmunosupresión y la incidencia patológica, se ha encontrado que al menos una tercera parte de los casos publicados ocurren de manera idiopática al tener pruebas negativas para HHV-8 y VIH, como lo es el caso del paciente comunicado, en el que no se encontró virus o antecedente predisponentes.¹³

El único factor de riesgo identificado es la exposición a solventes prolongada debido a su profesión de pintor. En este caso se dio seguimiento cercano con biometrías hemáticas completas, pruebas de función hepática, química sanguínea con electrolitos séricos. Si bien es cierto que no puede descartarse una recidiva en tan corto tiempo, la evolución fue drásticamente notoria al aplicar la radioterapia localmente y dejarla a criterio individual, ya que también se tiene conocimiento que incluso sin la misma el riesgo de remisión es mínimo.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Castleman puede considerarse una enfermedad benigna y de buen pronóstico dependiente de la variante clínica e histopatológica, ya que no está exenta de progresión. El diagnóstico oportuno, el tratamiento quirúrgico y médico específico, además del seguimiento cercano por parte de personal de la salud multidisciplinario aumentan las probabilidades de una evolución favorable libre de remisión.

REFERENCIAS

1. Wu D, Lim M, Jaffe E. Pathology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 37-52. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
2. Szalat R, Munshi N. Diagnosis of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 53-64. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.005.
3. Wong D. Unicentric Castleman disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 65-73.
4. Camacho R, Millán F, Scher P, Castrillón C, Panzuto O. Enfermedad de Castleman: Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Cir Infantil* 2004; 14: 51-54.
5. Soumerai J, Aliyah R, Sohani. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control* 2014 doi: 10.1177/107327481402100403.
6. Fajgenbaum D, Shilling D. Castleman disease pathogenesis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.002>.
7. Soto-Sánchez C, García J, Estrada J, Fariña JL, et al. Enfermedad de Castleman. Presentación de un caso de localización cervical. *Acta Otorrinolaringológica Gallega* 1996; 14-16.
8. Sevilla-Lizcano D, Frías C y Ortiz C. Enfermedad de Castleman. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico de treinta y nueve casos. *Gac Med Mex* 2017; 153: 550-558.
9. Wojtys M, Piekarska A, Kunc M. Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease—a case-based review. *J Thorac Dis* 2019; 11: 4859-4874. doi: 10.21037/jtd.2019.10.73.
10. Talat N, Belgaumkar A, Schulte K. Surgery in Castleman's disease. *Ann Surg* 2012; 255 (4): 677-684. doi: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
11. Lin C, Chang Y. Castleman's disease in the head and neck region: Meta-analysis of reported cases in Taiwan and literature review. *J Formosan Med Assoc* 2010; 109 (12): 913-920. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60139-8.
12. Ye B, Gao S, Li W, Yang LH, et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27 1171-1178. doi: 10.1007/s12032-009-9355-0.
13. Liu A, Nabel C, Finkelman B, Ruth J, Kurzrock R, van Rhee F. et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol* 2016; 3 (4): 163-175. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00006-5.

Trastorno mixto del sodio: un reto diagnóstico

Mixed sodium disorder: A diagnostic challenge.

Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez,¹ Susy Wuotto-Alvarado,¹ Bárbara Pérez-Aguilar,² Daniel Ramón Hernández-Salcedo,³ Raúl Valencia-López⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La hiponatremia es una de las alteraciones hidroelectrolíticas más comunes en la práctica hospitalaria, definida como sodio sérico menor a 135 mEq/L. Entre las causas, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética es la más común; sin embargo, existen otros trastornos menos comunes, como la nefropatía perdedora de sal, por lo que se ha creado un dilema en el abordaje diagnóstico y en la terapéutica prescrita, pues el tratamiento de estas dos afecciones es opuesto.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 88 años, quien ingresó a hospitalización por traumatismo craneoencefálico severo con sodio sérico de 133 mEq/L; durante los primeros días de hospitalización la paciente tuvo una disminución súbita de 10 mEq/L de sodio sérico acompañada de deterioro del estado neurológico, se estableció el diagnóstico de nefropatía perdedora de sal, contra la que se le dio tratamiento y se observó alivio de los síntomas neurológicos. Posteriormente tuvo nueva disminución de sodio sérico, por lo que al realizar el abordaje diagnóstico de nueva cuenta, se concluyó el diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, manejándose con restricción hídrica, con lo que tuvo concentraciones séricas de sodio dentro del rango normal con alivio completo de los síntomas neurológicos, concluyendo el diagnóstico de trastorno mixto del sodio.

CONCLUSIONES: Este trastorno expuesto en el caso clínico es una afección rara y poco identificada, representando un reto para su diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hiponatremia; sodio; osmolaridad; diagnóstico; tratamiento.

Abstract

BACKGROUND: Hyponatremia is one of the most common electrolyte alterations in hospital practice, defined as serum sodium lesser than 135 mEq/L. Among the causes, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion is the most common; however, there are other less common disorders, such as sodium-wasting nephropathy, which has created a dilemma in the approach diagnosis and the therapy used, since the treatment of these two entities is opposite.

CLINICAL CASE: An 88-year-old female patient, who was admitted to hospital for severe head trauma, upon admission with serum sodium of 133 mEq/L; during the first 48 hours of stay she presented a sudden decrease of serum sodium of 10 mEq/L accompanied by deterioration of the neurological state, making the diagnosis of salt-wasting nephropathy, for which management was given, with which improvement of neurological symptoms was observed. Subsequently, she presented a new decrease in serum sodium, so when performing the diagnostic approach again, causes, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion was concluded, managing with fluid restriction, maintaining serum sodium levels within the normal range with complete resolution of neurological symptoms, concluding mixed sodium disorder.

CONCLUSIONS: This disorder exposed in this clinical case is a rare and little identified entity, representing a challenge for its diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Hyponatremia; Sodium; Osmolar concentration; Diagnosis; Therapeutics.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Residente de segundo año de Medicina Interna.

³ Profesor titular de la especialidad de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto de la especialidad de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 17 de septiembre 2020

Aceptado: 12 de mayo 2021

Correspondencia

Estefanía Guadalupe Olea Sánchez
olea.fanny@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Olea-Sánchez EG, Wuotto-Alvarado S, Pérez-Aguilar B, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Trastorno mixto del sodio: un reto diagnóstico. Med Int Méx 2023; 39 (1): 190-196.

ANTECEDENTES

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común en pacientes hospitalizados en todo el mundo; se define como una concentración sérica de sodio menor a 135 mEq/L.¹ Ocurre en el 30% de los pacientes hospitalizados y afecta al 15-20% de los pacientes admitidos en el servicio de urgencias.² La prevalencia en la población general es de alrededor del 8%, incrementando significativamente en relación con la edad; se asocia de manera independiente con aumento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, incluso en pacientes asintomáticos.^{3,4} Las causas más comunes son el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y cerebro perdedor de sal, como se le conocía en el pasado; actualmente se sabe que la denominación correcta de este trastorno es nefropatía perdedora de sal debido a su mecanismo fisiopatológico, que se acompaña o no de síntomas neurológicos.⁴ A pesar de que ambas afecciones son clínica y bioquímicamente parecidas, el tratamiento es opuesto, por lo que es esencial distinguir las. Además de ser de difícil diagnóstico, tanto el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética como la nefropatía perdedora de sal suelen ser causas de hiponatremia resistente y representan un reto terapéutico.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 88 años, con antecedente de hipotiroidismo primario, hipertensión arterial sistémica y consumo crónico de benzodiazepinas. Inició su padecimiento al sufrir un traumatismo craneoencefálico posterior a caída de un metro y medio de altura, acudiendo a valoración donde se realizó tomografía de cráneo simple que reportó un hematoma temporo-occipital derecho, hematoma subdural y hemorragia subaracnoidea Fisher 3. La paciente se encontró estable, a la exploración física con escala de

coma de Glasgow de 14 puntos (O4M6V4), equimosis y edema de la región temporo-occipital derecha con respuesta plantar extensora izquierda. No mostró alteraciones en los pares craneales o en la fuerza muscular. Los estudios paraclínicos al ingreso fueron los siguientes: Hb 15.2 g/dL, Hto 46.7%, plaquetas 332,000/ μ L, leucocitos 13,900/ μ L, glucosa 106 mg/dL, BUN 6.9 mg/dL, urea 14 mg/dL creatinina 0.80 mg/dL, calcio 9.6 mEq/L, fósforo 3.4 mEq/L, sodio 133 mEq/L, potasio 4.1 mEq/L. Seis días posterior al ingreso, cursó con deterioro súbito del estado neurológico documentando escala de coma de Glasgow de 9 puntos (O3M4V2); los estudios paraclínicos mostraron lo siguiente: Na sérico 114 mEq/L, osmolaridad sérica: 232 mOsm/kg, osmolaridad urinaria: 266 mOsm/Kg, sodio urinario: 76 mg/dL, fracción excretada de urea: 55%, fracción excretada de ácido úrico: 18%, fracción excretada de fósforo: 13%, en los cuales resaltó una hiponatremia hipovolémica severa hipoosmolar, osmolaridad urinaria elevada, sodio urinario elevado, fracción de excreción de urea normal, fracción de excreción de urato elevada y fracción excretada de fósforo normal y, asociado con la clínica, se estableció el diagnóstico de nefropatía perdedora de sal vs síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, por lo que se inició tratamiento con reposición de solución salina al 0.9% intravenosa y aporte de sodio vía oral con objetivo de llevar a la euvolemia y eunatremia en las siguientes 48 horas; al conseguir dichos objetivos se realizó nuevamente abordaje, en donde se reportó Na sérico 127 mEq/L, fracción excretada de ácido úrico postcorrección 16.3%, se concluyó inicialmente diagnóstico de nefropatía perdedora de sal. La paciente cursó con alivio de los síntomas neurológicos. A las 72 horas la paciente cursó con nuevo descenso de sodio sérico de 120 mEq/L, se realizó de nueva cuenta abordaje; al considerar el estado de volemia y los valores bioquímicos de los electrolitos urinarios y séricos, se concluyó el diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona

antidiurética. Se inició restricción de líquidos y se aumentó la ingesta de sal por la vía oral como tratamiento durante la estancia hospitalaria, con lo que se obtuvo Na sérico de 130-135 mEq/L. La paciente fue egresada con alivio de los síntomas neurológicos y con tratamiento a domicilio.

DISCUSIÓN

La diferenciación entre síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y nefropatía perdedora de sal debe su complejidad a los hallazgos clínicos similares entre ambos síndromes, suelen manifestarse secundarios a trastornos neurológicos y en pacientes con función renal, suprarrenal y tiroidea conservadas; se caracterizan por hiponatremia, hipouricemia, orina concentrada y sodio urinario elevado. El estado de volemia del paciente es uno de los factores que diferencian el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y la nefropatía perdedora de sal. En el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la volemia se encuentra normal o elevada y en la nefropatía perdedora de sal, ésta está disminuida. El estado de volemia del paciente puede ser valorado de manera clínica, identificando síntomas como hipotensión postural, aumento en la frecuencia cardíaca, mucosas secas, entre otros. Sin embargo, objetivarlo en algunas ocasiones representa un reto debido a que estos signos o síntomas no siempre son evidentes.

La fisiopatología de la nefropatía perdedora de sal se basa en la disrupción en el eje hipotalámico-renal, disminución de la actividad simpático-mimética renal y aumento en la producción de péptidos natriuréticos cerebrales.³ Los péptidos natriuréticos inhiben la secreción de renina y aumentan la tasa de filtrado glomerular, promoviendo un defecto en la reabsorción proximal de sodio, ácido úrico y fósforo.³ Con este evento, se ocasiona una natriuresis inapropiada, existe mayor excreción que ingesta y

como consecuencia se observa disminución del volumen arterial efectivo y se desencadena una respuesta neurohumoral adaptativa, estimula la secreción de ADH, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y disminución de la tasa de filtrado glomerular. Por último, se alcanza un estado de equilibrio en donde la excreción de agua y sal será igual a su ingesta con un volumen intracelular menor.³

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el grado de hiponatremia. A medida que la disminución de la concentración sérica de sodio reduce la osmolaridad sérica, se desarrolla un gradiente de tonicidad a través de la barrera hematoencefálica que causa edema cerebral.⁴ Los síntomas incluyen letargo, agitación, cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones y coma. La gravedad de los síntomas generalmente refleja el grado y la rapidez de la disminución de la concentración sérica de sodio. En la relación con la reducción del volumen intravascular, las características que sugieren hipovolemia incluyen sed, pérdida de peso abrupta, disminución del volumen urinario y equilibrio negativo de líquidos.⁴

Para el diagnóstico, hay que considerar que ambos síndromes están asociados con enfermedades intracraneales, se manifiestan con hiponatremia, hiperuricemia, orina concentrada, sodio urinario elevado y fracción excretada de urato alta. Una pauta importante para lograr la diferenciación entre ambos trastornos es el estado de volemia, ya sea euvolémico en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hipovolémico en nefropatía perdedora de sal.^{3,4} Al considerarse un diagnóstico de exclusión, y por tanto, todo un reto al manifestarse con superposición de las principales características clínicas entre síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y nefropatía perdedora de sal como se observa en el **Cuadro 1**, debe determinarse una historia clínica minuciosa,

Cuadro 1. Lista de características comunes al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y nefropatía perdedora de sal (NPS)

Hallazgos clínicos en común	Diferencias entre SIADH y NPS
Asociación con enfermedad intracraneal	Estado de volemia:
Hiponatremia	normal a alto en SIADH
Orina concentrada	bajo en NPS
Sodio urinario usualmente mayor de 20 mEq/L	Fracción excretada de fósforo:
No edematoso	normal en SIADH
Hipouricemia, con aumento de la excreción fraccional de urato	alto en NPS

examen físico completo y exámenes paraclínicos al momento de ser detectado.^{3,4} Algunos biomarcadores pueden orientar al diagnóstico preciso y son de suma importancia al momento de decidir el tratamiento más apropiado, como se muestra en el **Cuadro 2**.^{5,6} Para el abordaje y diagnóstico, se propone el siguiente algoritmo sistematizado en pasos e ilustrado en la **Figura 1**.

Paso 1: La hiponatremia se clasifica como leve (134 a 130 mEq/L), moderada (129 a 125 mEq/L) y severa (menor a 125 mEq/L).^{2,3} *Paso 2:* Clasificar los síntomas como moderadamente graves o graves dependiendo de la manifestación de

los mismos. Lo anterior basado en la premisa que incluso los pacientes sin síntomas aparentes tienen anomalías clínicas como caídas, alteraciones de la marcha o déficit cognitivo leve.² *Paso 3:* Calcular osmolaridad sérica efectiva, la hiponatremia hipotónica es aquella que se manifiesta con osmolaridad menor de 275 mOsm/kg.^{2,3} *Paso 4:* Determinar tiempo de evolución, se define como hiponatremia aguda cuando tiene inicio menor a 48 horas y como crónica cuando es mayor a 48 horas.² Sin embargo, no será posible determinar el tiempo de evolución en todos los pacientes, por lo que debe determinarse como hiponatremia crónica.

Cuadro 2. Diferencias entre nefropatía perdedora de sal y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Biomarcador	Nefropatía perdedora de sal	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Volumen intravascular sodio sérico	Bajo	Normal a alto
Sodio urinario	Alto	Alto
Ácido úrico sérico	Bajo	Bajo
Fósforo sérico	Normal a bajo	Normal
Concentraciones de AVP	Alto	Alto
Diuresis	Normal o alta	Normal a baja
FeAU inicial	Alto	Alto
FeAU después de corregir el sodio	Alto	Normal
Osmolaridad urinaria	Alto	Alto
Péptido natriurético cerebral	Alto	Normal
Fracción excretada de fósforo	Alto	Normal

AVP: arginina vasopresina; FeAU: fracción excretada de ácido úrico; BNP: péptido natriurético cerebral.

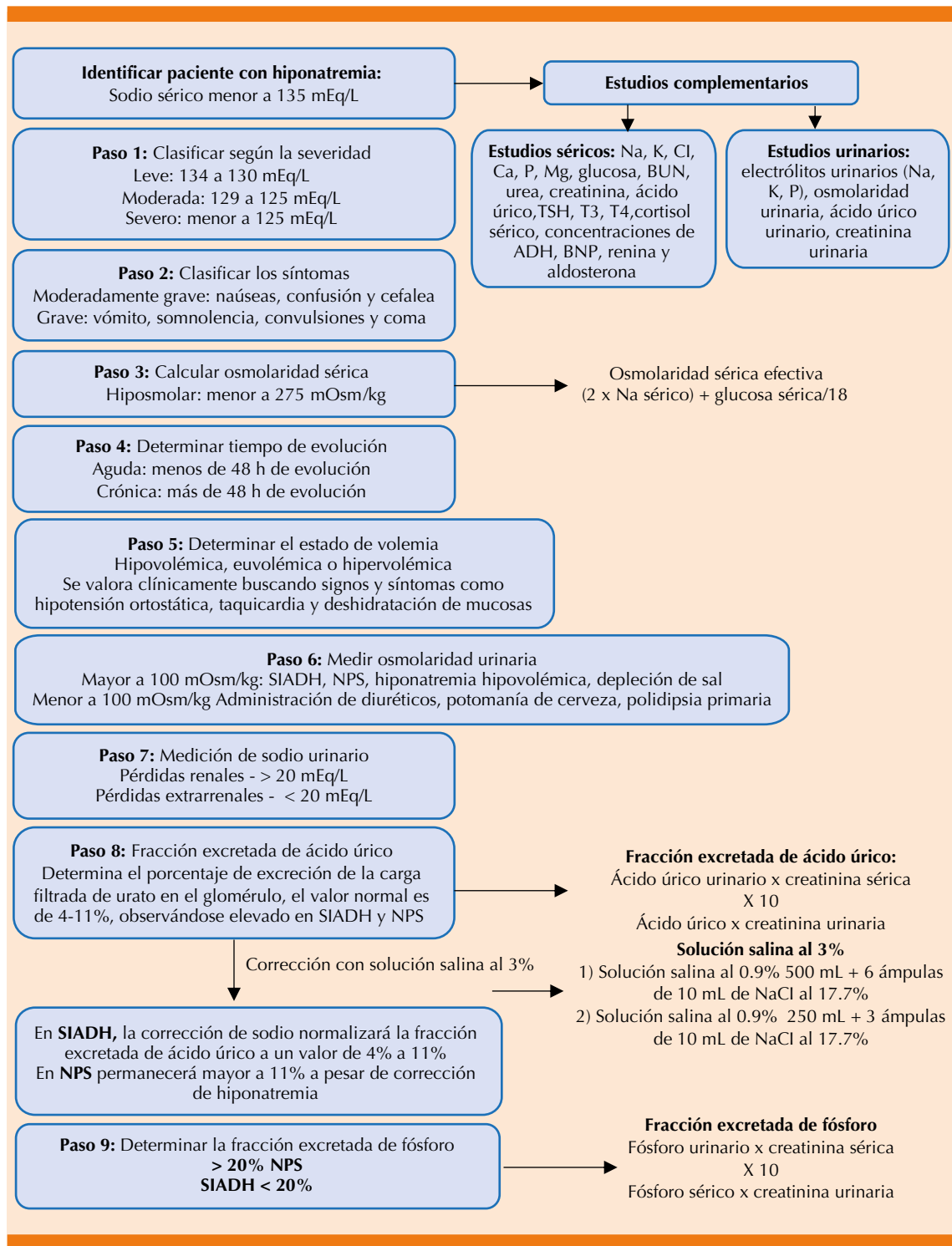


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hiponatremia.

Paso 5: Estado de volemia del paciente, puede clasificarse como hipovolémica, euvolémica o hipervolémica dependiendo del estado de hidratación del paciente y se valora clínicamente buscando signos y síntomas como hipotensión ortostática, taquicardia y deshidratación de mucosas. Sin embargo, estos métodos no son objetivos, por lo que se puede apoyar de la presión venosa central, péptido natriurético cerebral, fracción excretada de ácido úrico o urea. *Paso 6:* Osmolaridad urinaria, su principal utilidad es diferenciar las causas de hiponatremia hipotónica. Se recomienda medirla en una muestra al azar de orina y el punto de corte es de 100 mOsm/kg.⁷ *Paso 7:* Medición de sodio urinario, permite hacer una evaluación del volumen circulante efectivo y facilita la discriminación entre las pérdidas renales y extrarrenales de sodio. Una concentración de sodio mayor de 20 mEq/L sugiere un volumen circulante efectivo normal o una alteración que favorece la pérdida de sodio, mientras que las extrarrenales tienen un sodio urinario menor de 20 mEq/L. *Paso 8:* Fracción excretada de ácido úrico,⁸ determina el porcentaje de excreción de la carga filtrada de urato en el glomérulo, el valor normal es del 4 al 11%, observándose elevado en síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y nefropatía perdedora de sal. En síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la corrección de la hiponatremia normalizará la fracción excretada de ácido úrico manteniéndolo en rangos normales y en nefropatía perdedora de sal permanecerá mayor del 11% a pesar de la corrección de hiponatremia, permitiendo orientar el diagnóstico.^{9,10} *Paso 9:* Determinar la fracción excretada de fósforo, un valor mayor del 20% se reporta en nefropatía perdedora de sal, es de utilidad para el diagnóstico diferencial entre síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, en donde se encuentra menor del 20%. Con estos elementos se espera concluir un diagnóstico definitivo y así el inicio del tratamiento de manera segura.

Tratamiento

Los cambios rápidos en el volumen celular como consecuencia de la hiponatremia pueden tener efectos nocivos en el sistema nervioso central; una rápida reducción de la concentración de sodio plasmático puede provocar edema celular y síntomas neurológicos. Si la concentración de sodio disminuye rápidamente por debajo de 120 a 115, la inflamación encefálica puede conducir a convulsiones, coma, daño permanente y muerte.^{11,12} Para la corrección de las concentraciones de sodio, un límite aceptado es de 10 a 12 mEq/L en 24 horas y no más de 18 mEq/L en 48 horas, esta velocidad de corrección permite que el encéfalo se recupere de la pérdida de osmoles, sin riesgo de causar daño neurológico.¹³ Cuando la hiponatremia evoluciona durante varios días, el encéfalo y otros tejidos responden mediante el transporte de sodio, cloruro, potasio y otros solutos orgánicos, esta respuesta disminuye el flujo osmótico de agua a las células y la inflamación de los tejidos. También es importante tomar en cuenta que las complicaciones pueden producirse cuando existe una sobrecorrección de sodio, por lo que el paciente debe ser estrechamente monitoreado de electrolitos séricos y urinarios; acompañado de la clínica neurológica deberá determinarse el tratamiento a seguir.¹⁴

Respecto a la administración de tratamiento en bolo intravenoso con solución salina al 3% vs la infusión intravenosa continua de solución salina al 3% en 24 horas, se ha observado que la terapia con bolos causa una elevación más rápida del sodio a las 6 horas, con mejoría en la escala de coma de Glasgow a las 6 horas; sin embargo, al término de 24 horas la concentración media de sodio fue similar en los tratados con bolo y los tratados con infusión continua.¹⁵ Por lo que en los pacientes con síntomas severos está justificada la corrección de sodio mediante bolos de 100 mL con solución salina al 3%, con un máximo de administración de 3 bolos en 24 horas, con el objetivo de restaurar el estado

neurológico de manera rápida buscando evitar complicaciones irreversibles.¹⁵ En quienes cursan con síntomas moderadamente graves, puede considerarse la administración de solución salina al 3% en infusión continua para 24 horas con la finalidad de evitar la sobrecorrección y complicaciones asociadas. Debe realizarse monitoreo cada 4 a 6 horas de electrolitos séricos y urinarios, valoración del estado neurológico mediante la escala de coma de Glasgow y, en caso de objetivar cambios abruptos, deberá realizarse resonancia magnética para descartar complicaciones.

CONCLUSIONES

La importancia de esta revisión radica en que no existe ninguna guía específica con niveles de recomendación confiables para el tratamiento de pacientes con trastornos mixtos del sodio; el tratamiento siempre debe ser individualizado y basado en metas de reposición de sodio, las cuales recomendamos se establezcan según la severidad de los síntomas. Se propone un abordaje sistematizado por pasos para lograr la correcta distinción entre ambas afecciones; sin embargo, debe tenerse en mente que el diagnóstico puede alternar entre ambas causas a través del tiempo, como en el caso comunicado, y el éxito en el tratamiento dependerá de la identificación oportuna de ambos trastornos.

REFERENCIAS

1. Maesaka JK, Miyawaki N, Palaia, T, Fishbane, S, Durham, J. Renal salt wasting without cerebral disease: Value of determining urate in hyponatremia. *Kidney Int* 2007; 71: 822-826. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002093>.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (3): G1-G47. doi: 10.1530/EJE-13-1020.
3. Ewout EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (5): 1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139.
4. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Intervent Aging* 2017; 12: 1957-1965. doi:10.2147/cia.s138535.
5. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am J Med* 2013; 126 (12): 1127-1137.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.021.
6. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci* 2019; 13. doi: 10.3389/fnins.2019.01170.
7. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. 2014; 170 (3): G1-G47. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>.
8. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. High Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: Failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *J Clin Med* 2014; 3: 1373-1385. doi:10.3390/jcm3041373.
9. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85 (1002): 171-175. doi:10.1136/pgmj.2008.072819.
10. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. High prevalence of renal salt wasting without cerebral disease as cause of hyponatremia in general medical wards. *Am J Med Sci* 2018; 356 (1): 15-22. doi:10.1016/j.amjms.2018.03.020.
11. Wu X, Zhou X, Gao L, Wu X, Fei L, Mao Y, Hu J, Zhou L. Diagnosis and management of combined central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome after traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2016; 88: 483-487. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.011.
12. Imbriano LJ, Ilamathi E, Ali NM, Miyawaki N, Maesaka JK. Normal fractional urate excretion identifies hyponatremic patients with reset osmostat. *J Nephrol* 2012; 5: 833-838. doi: 10.5301/jn.5000074.
13. Legizamón L. Rol de la excreción fraccional de ácido úrico en el estudio de hiponatremia. *Rev Nefrol, Diál Traspl* 2013; 33 (1): 34-47.
14. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 13a ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
15. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, Cuesta M, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (9): 3595-3602. doi: 10.1210/jc.2019-00044.

Dispositivo antirreflujo como causa poco común de abdomen agudo en una paciente anciana en la consulta de Medicina Interna

Anti-reflux device as an uncommon cause of acute abdomen in an elderly patient at consultation of Internal Medicine.

Mónica Daniela Sánchez-Barrera,¹ Alexis Morales-Guzmán,¹ Susy Wuotto-Alvarado,¹ Raúl Valencia-López,² Daniel Ramón Hernández-Salcedo³

Resumen

ANTECEDENTES: La prótesis de Angelchik es un viejo dispositivo antirreflujo que consiste en un anillo de silicona en forma de "C" colocado alrededor de la unión gastroesofágica. Entre las complicaciones de su uso destacan: migración, desplazamiento, erosión y disfagia. La más común de estas complicaciones es la disfagia (tasas reportadas del 70 al 96%), seguida de la migración y por último la erosión. En pacientes con abdomen agudo, se ha demostrado que la impresión diagnóstica inicial es incorrecta hasta en el 66% de los pacientes. Este síndrome es un síntoma frecuente en ancianos y representa el 10% de las causas de consulta en los servicios médicos de urgencias.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 86 años de edad que ingresó al área de Medicina Interna con cuadro clínico sugerente de abdomen agudo, causado por un dispositivo antirreflujo colocado 30 años antes.

CONCLUSIONES: En pacientes ancianos, al igual que en los demás, la historia clínica es la base en el abordaje diagnóstico para así llegar al alivio del padecimiento; en este tipo de pacientes no deben dejarse de lado las antiguas prácticas quirúrgicas, que si bien ya no se encuentran entre las recomendaciones de guías actuales, por mucho tiempo fueron el pilar de tratamiento. En la consulta de Medicina Interna, donde gran parte de la población son ancianos, las principales causas de disfagia no se relacionan con los antecedentes quirúrgicos, suele tenerse una predisposición por la sospecha sistémica.

PALABRAS CLAVE: Unión gastroesofágica; abdomen agudo; ancianos.

Abstract

BACKGROUND: The Angelchik prosthesis is an old anti-reflux device that consists of a C-shaped silicone ring placed around the gastroesophageal junction. Among the complications of its use are migration, displacement, erosion, and dysphagia. The most common of these complications is dysphagia (reported rates 70% to 96%), followed by migration and finally erosion. In patients with an acute abdomen, the initial diagnostic impression is incorrect in up to two-thirds of patients. This syndrome is a frequent symptom in the elderly and represents 10% of the causes of consultation in emergency medical services.

CLINICAL CASE: A 86-year-old female patient that was admitted to the Internal Medicine service with data suggestive of acute abdomen, caused by an anti-reflux device placed 30 years before.

CONCLUSIONS: In elderly patients as in others, the clinical history is the basis in the diagnostic approach and thus cure of the condition; in this type of patients the old surgical practices should not be left aside, which although no longer found within the

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 21 de octubre 2020

Aceptado: 16 de junio 2021

Correspondencia

Mónica Daniela Sánchez-Barrera
monicadaniela1993@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Barrera MD, Morales-Guzmán A, Wuotto-Alvarado S, Valencia-López R, Hernández-Salcedo DR. Dispositivo antirreflujo como causa poco común de abdomen agudo en una paciente anciana en la consulta de Medicina Interna. Med Int Méx 2023; 39 (1): 197-202.

current guideline recommendations, for a long time they were the mainstay of treatment. In the Internal Medicine consultation, where a large part of the population is elderly, the main causes of dysphagia are not related to surgical history, there is usually a predisposition for systemic suspicion.

KEYWORDS: Gastroesophageal junction; Abdomen, acute; Elderly.

ANTECEDENTES

El término abdomen agudo se define como un síndrome caracterizado por dolor abdominal de inicio agudo, generalmente mayor a 6 horas, progresivo y potencialmente mortal, que ocasiona alteraciones locales y sistémicas que dependen de la causa y su etapa evolutiva, por tanto, requieren diagnóstico y tratamiento oportunos y alivio inmediato.¹

Representa aproximadamente el 30% del total de las consultas de urgencias en México y constituye entre un 13 y 40% de todas las emergencias posiblemente quirúrgicas cuando se trata de dolor abdominal agudo no específico.²

En México se realizó un estudio en un hospital de tercer nivel con 17,524 pacientes, de los cuales 324 (1.8%) correspondieron a pacientes geriátricos; se encontró que las causas más frecuentes de dolor abdominal agudo en este grupo de pacientes fueron colecistitis aguda en 49 pacientes (15.1%), síndrome de intestino irritable en 42 (12.9%), síndrome ulceroso en 40 (12.3%), oclusión intestinal en 35 (10.8%) y diverticulitis en 23 (10.8%).³

De los ancianos que consultan estos servicios, el 50% requiere hospitalización y entre el 30 y 40% cirugía, en contraste con pacientes jóvenes,

de los cuales solo aproximadamente un 16% necesitará intervención quirúrgica. Al ingreso hospitalario cerca del 40% se diagnostica de forma errónea, su mortalidad global es del 10%, la cual se eleva hasta un 20% si el paciente requiere cirugía de urgencia.⁴

La prótesis de Angelchik se introdujo por primera vez en 1979 como un dispositivo antirreflujo. Es un anillo de silicona en forma de "C" que se coloca alrededor de la unión gastroesofágica y se fija en su lugar con una cinta de Dacron. Sin embargo, es un dispositivo que rara vez se ve hoy en día debido a los informes generalizados de complicaciones como migración, desplazamiento, erosión y disfagia.⁵

El desplazamiento puede dirigirse hacia arriba en el mediastino a través de un hiato amplio, hacia abajo sobre el cuerpo del estómago o mediante una rotación de 180 grados comprimiendo el esófago. La más común de estas complicaciones fue la disfagia (tasas informadas del 70 al 96%), seguida de migración y erosión del dispositivo.⁵

La extracción fue necesaria con mayor frecuencia debido a disfagia o reflujo, y la tasa de una segunda operación fue del 10% o más, una tasa mucho más alta que la de otras operaciones antirreflujo.⁵

Debido a estos resultados, el dispositivo quedó obsoleto como una opción de rutina para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, aunque todavía es posible encontrar estos dispositivos en la práctica quirúrgica actual.⁵

En 2002 se reportó un seguimiento de pacientes portadores del dispositivo de 1983 a 1994, se analizaron críticamente las complicaciones posoperatorias. Después de la operación, 5 pacientes padecieron infección torácica-atelectasia, 4 tuvieron infección superficial de la herida, 2 tuvieron trombosis venosa profunda (uno con embolia pulmonar), uno tuvo retención urinaria y 4 manifestaron una hernia incisional. Seis pacientes (tres con prótesis de Angelchik *in situ*) murieron por otras condiciones médicas. A 10 (15%) pacientes se les retiró la prótesis; 8 (12%) y 11 (17%) tenían disfagia transitoria y persistente, respectivamente; 13 (20%) y 5 (8%) pacientes tuvieron deslizamiento distal y migración proximal de la prótesis, respectivamente. Un paciente tuvo erosión del estómago, mientras que en otro paciente las correas de la prótesis se rompieron.

Los pacientes con disfagia preoperatoria, hipotiroidismo y diabetes tienden a empeorar con una prótesis de Angelchik. Se concluyó que este dispositivo tiene malos resultados a largo plazo.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 86 años de edad que ingresó al área de Medicina Interna con cuadro clínico sugerente de abdomen agudo; sin antecedentes personales, familiares ni antecedentes no patológicos de relevancia. Tenía diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistémica, trastorno de ansiedad generalizada e insuficiencia cardíaca crónica, así como múltiples cirugías previas de columna lumbar y cirugía antirreflujo no especificada hacia 35 años.

Acudió a consulta refiriendo dolor de una semana de evolución, localizado en la región inguinal izquierda de intensidad 8/10 en escala numérica, intermitente, sin irradiaciones, sin desencadenantes o atenuantes, además de referir la sensación de “que algo se rompió” dentro del abdomen, sin síntomas de sangrado transrectal.

En la exploración física se encontró abdomen plano, duro, con palpación de masa en el mesogastrio, con resistencia muscular involuntaria y rebote positivo, el resto de la exploración física no mostró datos relevantes. Las pruebas sanguíneas evidenciaron anemia normocítica normocrómica grado I y elevación de reactantes de fase aguda como únicos datos relevantes.

La radiografía de abdomen con imagen radiopaca a nivel de la cavidad pélvica semicircular central no fue concluyente. **Figura 1**

El ultrasonido pélvico evidenció una imagen con localización lateral izquierda adyacente a la vejiga que pudiera estar en relación con un quiste simple del ovario derecho.

El ultrasonido intravaginal mostró una imagen de aspecto quístico en el ovario derecho y escaso líquido libre en el fondo de saco.

Se realizaron nuevas pruebas sanguíneas por sospecha de tumoración ovárica, reportando gonadotropina fracción beta, antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína y antígeno CA-125 dentro de valores normales.

En la tomografía computada simple y contrastada de abdomen se observó una imagen tubular periuterina enclavada en el espacio recto uterino con líquido libre periférico al sigmoides hacia la derecha (**Figuras 2 y 3**). Se tuvo la sospecha diagnóstica de probable abdomen agudo por hernia abdominal vs tumoración abdominal. Se realizó intervención laparoscópica diagnóstica, encon-

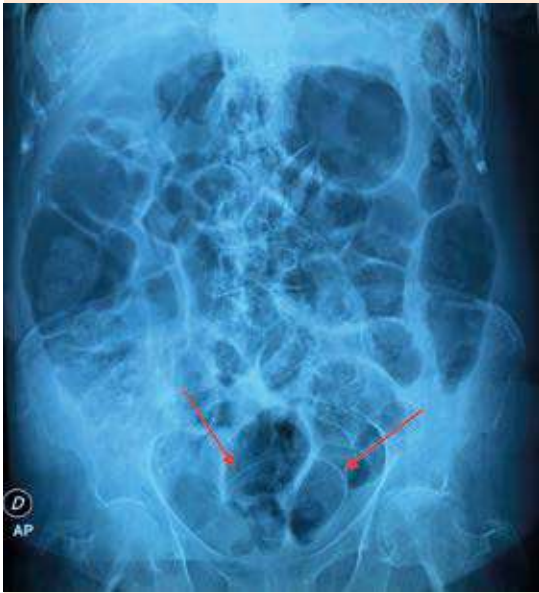


Figura 1. Radiografía de abdomen con imagen radiopaca lateral izquierda adyacente a la vejiga.

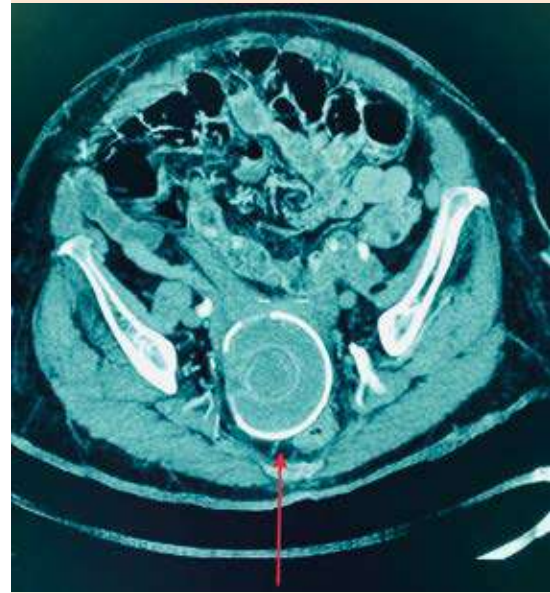


Figura 2. En la tomografía axial computada se observa una imagen tubular periuterina en el espacio rectouterino.

trando el dispositivo antirreflujo tipo Angelchik (**Figura 4**) enclavado en la porción anterior del fondo de saco. La paciente cursó con evolución posquirúrgica adecuada, egresando asintomática a los dos días.

DISCUSIÓN

Nuevos procedimientos han reportado menor incidencia de complicaciones en comparación con el dispositivo descrito previamente, por ejemplo, se ha reportado que posterior a la cirugía antirreflujo con funduplicatura existe una prevalencia de persistencia de reflujo del 8.2 al 10.1% y disfagia del 7.5%; esta última suele ser la manifestación más común como síntoma temprano que persiste de manera temporal. Las complicaciones inmediatas graves son infrecuentes, el neumotórax o enfisema están relacionados

con la excesiva disección del hiato y otras complicaciones reportadas son: perforación del esófago o estómago, vómito persistente, fiebre, taquicardia y leucocitosis.⁷

En el caso descrito destacó la migración del dispositivo hacia la cavidad recto-uterina, la cual es una complicación infrecuente y fue un reto diagnóstico la determinación clara de la causa debido a que se consideraron causas gastrointestinales y ginecológicas como primeras posibilidades diagnósticas.

Ali Zavareh y su grupo describieron un caso similar en una mujer de 56 años en quien se encontró un dispositivo Angelchik en la cavidad pélvica 20 años después de su colocación, quien acudió a revisión médica tras un año de molestias pélvicas y en la zona inguinal izquierda,⁸ en el caso de nuestra paciente fue



Figura 3. Visión lateral tomográfica con el cuerpo extraño enclavado.



Figura 4. Dispositivo encontrado.

posterior a más de 30 años de colocación y, a pesar de los estudios de imagen, con la realización de la tomografía pudo determinarse con exactitud la estructura física del cuerpo extraño que resultó ser un dispositivo antirreflujo. Actualmente se ha reportado poca bibliografía nueva debido al abandono del uso rutinario del dispositivo; en la última década se ha escrito muy poco acerca de este dispositivo y más del 90% de los artículos se relacionan con el retiro de la prótesis debido a múltiples complicaciones, por lo que creemos que, a pesar de su baja incidencia en la población general, debe considerarse una posibilidad diagnóstica en pacientes con el antecedente de su colocación.

CONCLUSIONES

El abdomen agudo en ancianos es un padecimiento que puede ser pasado por alto debido a las pocas e inespecíficas manifestaciones; en la consulta de Medicina Interna en donde se atiende a una gran población de adultos mayores, los padecimientos abdominales de tipo urgencia no suelen verse comúnmente en comparación con un servicio de cirugía. No deben dejarse en el olvido las antiguas prácticas quirúrgicas, como en el caso comunicado que, si bien la existencia del dispositivo antirreflujo no es ordinario, la evidencia de las complicaciones del mismo están descritas y comprobadas. Reportamos el caso de una paciente que ingresó por dolor abdominal agudo en la cual, como primera impresión diagnóstica, se sospechó una tumoración abdominal vs ovárica; en el abordaje quirúrgico se encontró un anillo de silicona enclavado en el espacio recto uterino, se infirió la migración del mismo previamente colocado en la unión gastroesofágica como método antirreflujo; se han encontrado en la bibliografía reportes de desplazamientos como complicación del uso del dispositivo Angelchik.

REFERENCIAS

1. Montalvo Javé EE, Rodea-Rosas H, Athié-Gutiérrez C, Zavala-Habib A. Abdomen agudo. Avances en su manejo y abordaje. *Trauma* 2008; 11 (3): 86-91.
2. Hernández ME, Delgado FR, Gas HG, Campos-Castolo EM, Tena-Tamayo C, Sánchez-González JM, et al. Recomendaciones específicas para el manejo del síndrome doloroso abdominal en los Servicios de Urgencias. *Rev CONAMED* 2007; 12 (3): 1-40.
3. Pérez-Hernández JL, Carrion T, Díaz-Aldana EV, Hernández-Guerrero S, Moron-Ventura P. Dolor abdominal agudo en pacientes geriátricos evaluados en el servicio de urgencias en un hospital de tercer nivel. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (3): 261-266.
4. García-Valenzuela SE, Bonilla-Catalán PV, Quintero-García B, Trujillo-Bracamontes FS, Ríos-Beltrán JD, Sánchez-Cuén JA, et al. Abdomen agudo quirúrgico. Un reto diagnóstico. *Cir Gen* 2017; 39 (4): 203-8.
5. Afridi FG, Johnson M, Musgrove KA, Abunnaja S, Tabone LE. Laparoscopic removal of Angelchik prosthesis followed by interval sleeve gastrectomy. *Case Rep Surg* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2479267>.
6. Varshney SSM, Branagan G, Somers SS. Angelchik prosthesis revisited. *World J Surg* 2002; 26: 129-133. DOI: 10.1007/s00268-001-0192-3.
7. Sobrino-Cossío S, Soto-Pérez JC, Coss-Adame E, Mateos-Pérez G. Síntomas y complicaciones posfunduplicatura: abordaje diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 350 (14).
8. Zavareh, A, Dubbins, P. Sonographic appearance of a migrated Angelchik anti-reflux prosthesis in the pelvis. *J Clin Ultrasound* 2009; 37 (7): 417-419. doi: 10.1002/jcu.20602.

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.

Policondritis recidivante con afección grave por daño de la válvula mitral, escleritis y del cartílago traqueal

Relapsing polychondritis: A case of mitral valve, sclera and tracheal cartilage involvement.

Juan Francisco Plascencia-Felix,¹ Eduardo Corona-Rodarte,¹ Juan Manuel Mejía-Vilet,² Jorge Adrián Núñez-Zuno,¹ Juan José Del Moral-Diez¹

Resumen

ANTECEDENTES: La policondritis recidivante es una enfermedad que afecta principalmente el tejido cartilaginoso; sin embargo, puede afectar otros órganos. El daño cardiovascular ocurre en menos del 10%. El diagnóstico se establece con criterios clínicos y el tratamiento se basa en esteroides.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 32 años con cuadro progresivo de inyección conjuntival, aumento de volumen en el pabellón auricular derecho y dolor en el arco costal izquierdo. El ecocardiograma reveló valvulitis mitral. Se estableció el diagnóstico de policondritis recidivante y recibió tratamiento con esteroides con adecuada respuesta.

CONCLUSIONES: La policondritis recidivante es una enfermedad que potencialmente puede afectar múltiples aparatos y sistemas, por lo que es necesario establecer el diagnóstico temprano para evitar desenlaces adversos.

PALABRAS CLAVE: Policondritis recidivante; tejido cartilaginoso.

Abstract

BACKGROUND: Relapsing polychondritis is a rare disease which mainly affects cartilaginous tissue, although it can involve other organs. Cardiovascular compromise occurs in less than 10%. Diagnosis is established with clinical criteria and treatment is based on steroids.

CLINICAL CASE: A 32-years-old male patient with progressive eye redness, increased volume in the right ear and pain in the left costal arch. Echocardiogram revealed mitral valvulitis. A diagnosis of relapsing polychondritis was established and an adequate response was obtained with steroids.

CONCLUSIONS: Relapsing polychondritis is a heterogenous disease that can potentially affect multiple organs. Hence, establishing an early diagnosis is important to avoid adverse outcomes.

KEYWORDS: Relapsing polychondritis; Cartilage tissue.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

Recibido: 30 de noviembre 2020

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia

Juan Francisco Plascencia Felix
jf.md.5000@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Plascencia-Felix JF, Corona-Rodarte E, Mejía-Vilet JM, Núñez-Zuno JA, Del Moral-Diez JJ. Policondritis recidivante con afección grave por daño de la válvula mitral, escleritis y del cartílago traqueal. Med Int Méx 2023; 39 (1): 203-207.

ANTECEDENTES

La policondritis recidivante es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente, con incidencia de 3.5 casos por millón de habitantes, generando un reto diagnóstico. Es un trastorno potencialmente grave e incapacitante, que se caracteriza por cuadros de inflamación recurrente del tejido cartilaginoso, principalmente el oído externo, la nariz, las articulaciones y las vías respiratorias superiores e inferiores.¹ Ocurre con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años con una relación hombre a mujer de 1:1, aproximadamente el 30% de los casos padecen una enfermedad autoinmunitaria concomitante. No se ha descrito una rutina de laboratorio específica para el abordaje, ya que el diagnóstico se basa principalmente en manifestaciones clínicas. Se han desarrollado diferentes criterios diagnósticos, los más usados son los criterios de McAdam, Damiani y Levine, y Michel, estos últimos basados únicamente en síntomas.² **Cuadro 1**

Las manifestaciones de la policondritis recidivante incluyen desde secuelas estéticas permanentes, como las derivadas de la inflamación del cartílago auricular, hasta consecuencias potencialmente mortales por afección traqueal o cardiovascular.³

El daño de la vía aérea es la manifestación inicial en hasta el 10% de los casos, con una media de aparición de 2.5 años después del diagnóstico. Las complicaciones cardiovasculares repre-

sentan la segunda causa más importante de mortalidad, después de las complicaciones laringotraqueales.⁴ La afección cardiovascular más frecuente es la insuficiencia aórtica secundaria a dilatación de la raíz aórtica; sin embargo, la insuficiencia mitral también se ha descrito.⁵ El daño ocular es habitual, ocurre hasta en el 60% de pacientes e incluye epiescleritis, escleritis e iridociclitis. Se manifiesta poliartritis en aproximadamente 70-80% de los pacientes.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años, previamente sano, que acudió al servicio de urgencias por 15 días de evolución con dolor en el arco costal izquierdo, intenso, irradiado al hipocondrio izquierdo, inyección conjuntival en el ojo derecho, fiebre persistente, diaforesis nocturna, pérdida de 5 kg y aumento de volumen en el pabellón auricular derecho (**Figura 1**). En la exploración física se encontraron los signos vitales en rangos normales, inyección conjuntival bilateral, dolor a la movilización ocular, dolor a la palpación del arco costal izquierdo, así como en la región anterior del cuello y a la movilización traqueal. El resto sin alteraciones.

Como parte de su abordaje destacaron los siguientes resultados de los estudios de laboratorio: leucocitos $18.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas 656,000 K/ μL , globulinas 4.61 g/dL, inmunoglobulina A 499 mg/dL, inmunoglobulina G 2201 mg/dL, proteína C reactiva 29.76 mg/dL. Anticuerpos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante

McAdam (3 de 6):	Damiani y Levine (1 de 3):	Michel y su grupo (A o B):
Condritis auricular bilateral	Tres criterios clásicos de McAdam	A. Inflamación de 2 de 3 cartílagos (auricular, nasal y laringotraqueal)
Poliartritis inflamatoria no erosiva seronegativa	o	B. Inflamación de 1 de 3 (auricular, nasal y laringotraqueal), más 2 de 4 (inflamación ocular, disfunción vestibular, artritis inflamatoria seronegativa, pérdida auditiva)
Condritis nasal	Un criterio de McAdam más confirmación histopatológica	
Inflamación ocular	o	
Condritis de las vías respiratorias	Dos criterios de McAdam más respuesta a esteroides	
Daño audiovestibular		



Figura 1. Pabellón auricular derecho sensible, eritematoso y edematoso, con preservación del lóbullo.

contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón c-ANCA 1:20 (referencia < 1:20), anti-mieloperoxidasa de 2.8 U/mL (referencia < 2 U/mL), anticuerpos antinucleares (ANAS) 1:320 con patrón citoplasmático, anticuerpos contra virus de hepatitis B, C y VIH negativos. La prueba de VDRL y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) fueron positivas. La tomografía computada mostró aumento del volumen del pabellón auricular y conducto auditivo externo derecho, desviación del cartílago nasal y engrosamiento traqueal con estriación de la grasa mediastinal (**Figura 2**). El ecocardiograma transtorácico mostró insuficiencia mitral ligera, con leve engrosamiento de sus valvas. La valoración por oftalmología reportó escleritis difusa bilateral.

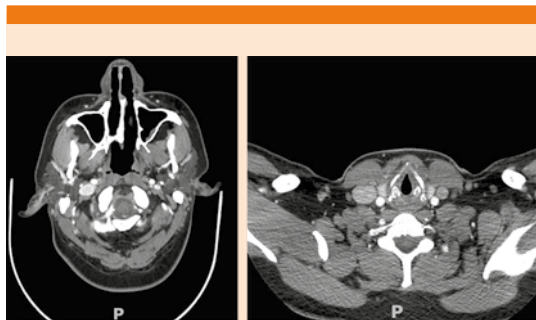


Figura 2. Tomografía computada que muestra aumento de volumen del pabellón auricular derecho, engrosamiento de las paredes del conducto auditivo ipsilateral, así como engrosamiento difuso de la pared de la tráquea y los bronquios.

Ante la sospecha de policondritis recidivante, se inició tratamiento con dexametasona a dosis de 5 mg vía endovenosa cada 24 horas (4 dosis), seguida de 1 mg/kg al día de prednisona durante una semana seguida de descenso de la dosis. El paciente mostró adecuada respuesta al tratamiento con alivio completo de la escleritis, condritis y traqueítis. Se otorgó tratamiento ambulatorio de la sífilis latente tardía diagnosticada.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de un hombre previamente sano, con cuadro de evolución caracterizado por dolor costal, escleritis, condritis auricular derecha y síntomas sistémicos. Se evidenció una afección traqueal en estudios de imagen y valvulitis mitral en el ecocardiograma transtorácico, así como datos de inflamación (leucocitosis, trombocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda). Los síntomas auriculares ocurren en el 80% de los pacientes y son la manifestación más común, las manifestaciones oftalmológicas son diversas y aparecen hasta en el 65% de los pacientes con policondritis recidivante.^{1,3} Nuestro paciente mostró valvulitis mitral, las manifestaciones cardiovasculares se reportan

en menos del 10% de los pacientes. Lo más común es la afectación valvular. En una revisión de 440 pacientes con policondritis recidivante, se encontró regurgitación valvular en el 7.7%, regurgitación mitral en el 1.8% y regurgitación valvular combinada en el 1.6%.⁷ Otras manifestaciones cardiovasculares aún menos frecuentes son: pericarditis, bloqueo cardiaco y arteritis coronaria.⁵ Se evidenciaron ANAS positivos, hallazgo reportado en un 20-60% de los casos, así como ANCAS positivos, documentado con menos frecuencia y asociado con vasculitis.^{6,8} Debido a que el paciente cumplió con los criterios de McAdam, Damiani y Levine, así como los de Michet y colaboradores, se inició tratamiento con esteroide, observando respuesta adecuada. Sin embargo, es importante reconocer que no todos los pacientes cumplen con los criterios al inicio de la enfermedad y, en tales casos, puede considerarse una biopsia; los hallazgos histopatológicos identificados incluyen un infiltrado de linfocitos con proporción variable de polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y células plasmáticas, así como depósitos de inmunoglobulinas y complemento; además, se recomienda realizar cultivo para descartar micobacterias y hongos del tejido.^{2,6} Debido a la rareza de la enfermedad, no existen guías para su tratamiento, ni ensayos clínicos con distribución al azar que respalden su terapéutica, lo cual lo convierte en un reto diagnóstico y terapéutico. El manejo se dirige a paliar los síntomas, así como a asegurar la permeabilidad de la vía aérea. La terapia crónica con medicamentos esteroideos representa el pilar del tratamiento. Otros inmunosupresores, como la azatioprina, metotrexato y ciclosporina pueden considerarse en pacientes no respondedores o como ahorradores de esteroideos.⁸ Recientemente se describió la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (por ejemplo, infliximab o adalimumab), interleucina 6 (tocilizumab), o linfocitos B (rituximab). Si bien la evidencia

proviene de series de casos, estos medicamentos podrían limitar la actividad de la enfermedad y detener su progresión, a la vez de otorgar alivio sintomático, aunque existen también interrogantes por sus efectos adversos.⁴

La policondritis recidivante se asocia con una enfermedad autoinmunitaria en el 25-35% de los casos, por lo que se solicitaron marcadores de inflamación, ANAS y ANCAS, aunque pueden encontrarse anticuerpos positivos sin estar relacionados con una enfermedad autoinmunitaria subyacente. Las enfermedades más comúnmente asociadas son: vasculitis sistémicas, enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis.⁸ Como abordaje de inflamación auricular se solicitó VRDL y FTA-ABS, los cuales resultaron positivos, aunque la sífilis puede explicar algunas de las manifestaciones clínicas del cuadro clínico, el paciente cumplió criterios de policondritis recidivante y tuvo respuesta al tratamiento con esteroides. Se egresó al paciente con tratamiento contra sífilis latente de duración desconocida con penicilina benzatínica.⁹

CONCLUSIONES

La policondritis recidivante, a pesar de ser un padecimiento poco frecuente, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con síntomas constitucionales con afectación del tejido cartilaginoso. El diagnóstico se establece por la combinación de manifestaciones principalmente clínicas y se apoya en hallazgos de laboratorio, estudios de imagen y, de ser necesario, biopsia. Aunque existen diversos criterios diagnósticos, se requiere alta sospecha clínica y un abordaje multidisciplinario. El tratamiento específico continúa siendo controvertido, se recomienda administrar esteroides e inmunosupresores según el grado de afectación orgánica. Vale la pena destacar la importancia del médico

internista en el abordaje de los pacientes con manifestaciones multisistémicas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de ecocardiografía y otorrinolaringología del INCMNSZ, por sus aportaciones para el abordaje diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Dion J, Leroux G, Mouthon L, Piette J, Costedoat-Chalumeau N. Relapsing polychondritis: what's new in 2017? *Rev Med Interne* 2018; 39 (6): 400-407. doi: 10.1016/j.revmed.2017.07.008.
2. Michet Jr CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104 (1): 74-78. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74.
3. De Montmollin N, Dusser D, Lorut C, Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Mouthon L, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2019; 18 (9): 102353. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102353.
4. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57 (9): 1525-1532. doi: 10.1093/rheumatology/kex406.
5. Bahena-López E, Loya-Centurión J. Relapsing polychondritis, a rare cause of valvulopathy: A review of the medical literature. *Arch Cardiol Mex* 2020; 90 (2): 189-192. doi: 10.24875/ACM.19000245.
6. Maciążek-Chyra B, Szmyrka M, Skoczyńska M, Sokolik R, Lasocka J, Wiland P. Relapsing polychondritis – analysis of symptoms and criteria. *Reumatologia* 2019; 57 (1): 8-18. doi: 10.5114/reum.2019.83234.
7. Lang-Lazunski L, Hvass U, Paillole C, Pensard Y, Langlois J. Cardiac valve replacement in relapsing polycondritis. A review. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 (3): 227.
8. Vitale A, Sota J, Rigante D, Lopalco G, Molinaro F, Messina M, et al. Relapsing polychondritis: an update on pathogenesis, clinical features, diagnostic tools, and therapeutic perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18 (1): 3. doi: 10.1007/s11926-015-0549-5.
9. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17073. doi: 10.1038/nrdp.2017.73.

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.

Síndrome del carrete, falla temprana de colocación de marcapasos

Reel's syndrome, early failure technique pacemaker.

Yeiscimin Sánchez-Escobedo,¹ Ulises Rojel-Martínez^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome del carrete es un raro síndrome con causa desconocida, que se debe a la rotación del generador del marcapasos en su eje transversal con posterior enrollamiento de los cables que causa falla temprana en la estimulación de un dispositivo cardíaco de baja energía.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 60 años de edad, portador de marcapasos bicameral que tuvo falla temprana de su dispositivo con estimulación diafragmática de inicio reciente y cuya exploración demostró falla en la estimulación confirmada con la radiografía de tórax que evidenció ascenso de electrodos auricular y ventricular diferente al control posterior a su colocación; posteriormente se diagnosticó como síndrome del carrete.

CONCLUSIONES: La incidencia de manifestación es baja y poco descrita, lo reportado hasta ahora se puntualiza en dispositivos de alta energía y con múltiples factores de riesgo que propician la aparición de falla temprana de la estimulación cardíaca.

PALABRAS CLAVE: Disfunción del marcapasos; rotación.

Abstract

BACKGROUND: Reel's syndrome is a rare disease with unknown etiology, which is due to the rotation of the pacemaker generator in its transverse axis with subsequent winding of the leads causing early failure in the stimulation of a low-energy heart device.

CLINICAL CASE: A 60-year-old patient with a dual-chamber pacemaker with early failure of his device who presented recently-onset diaphragmatic stimulation, and whose exploration showed pacing failure confirmed with chest X-ray, it showed ascent of atrial and ventricular electrodes different from the initial position that the patient presented. In the control Reel's syndrome was subsequently diagnosed.

CONCLUSIONS: The incidence of presentation is low and poor described, what has been reported so far is specified in high-energy devices and with multiple risk factors that promote the appearance of early failure of cardiac pacing.

KEYWORDS: Pacemaker dysfunction; Rotation.

¹ Médico cirujano y partero. Servicio de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca.

² Cardiólogo-electrofisiólogo. Jefe del Laboratorio de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Secretaría de Salud, Puebla, México.

Recibido: 4 de febrero 2021

Aceptado: 31 de mayo 2021

Correspondencia

Yeiscimin Sánchez Escobedo
yeiscimin@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Escobedo Y, Rojel-Martínez U. Síndrome del carrete, falla temprana de colocación de marcapasos. Med Int Méx 2023; 39 (1): 208-212.

ANTECEDENTES

El síndrome de *reel*, también llamado del carrete, es un raro síndrome y se debe a la rotación del generador del marcapasos en su eje transversal con posterior enrollamiento de los cables auricular y ventricular alrededor del generador de impulsos.¹ La causa se desconoce; se ha descrito que puede deberse a factores del paciente (obesidad, edad avanzada y actividades laborales o deportes) o a la técnica de implantación (agrandamiento de la bolsa asociado con mala fijación de cables y generador). Su prevalencia no se ha descrito con exactitud.^{2,3,4}

JUSTIFICACIÓN

Es importante la comunicación de este caso porque, al ser una complicación que ocurre de manera inusual y temprana de la colocación de marcapasos, debe identificarse de manera oportuna para evitar consecuencias, como el desplazamiento de cables produciendo estimulación frénica, y evitar la muerte por falta de funcionamiento del dispositivo, sobre todo en pacientes dependientes de marcapasos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, obesidad grado I y portador de marcapasos bicameral [DDD(R)] desde hacía tres meses por enfermedad del nodo por bradicardia sinusal persistente sintomática con parámetros de estimulación y sensado: auricular con onda P 2.5 mV y ventricular onda R 11.7 mV, impedancia 677 Ohms, umbral de captura 0.9 mA, ancho de pulso 0.4 ms (Tendril, St. Jude Medical Abbott®) y frecuencia cardíaca programada a 60 latidos por minuto (Endurity, St. Jude Medical Abbott®).

A la exploración física, el paciente refirió desde hacía 3 semanas molestia retroesternal referida

como “choques” que coincidían con latido cardíaco asociados con dolor torácico.

El electrocardiograma de 12 derivaciones mostró bradicardia sinusal (45 lpm) con sensado, pero sin estimulación por marcapasos (**Figura 1**). La radiografía de tórax reveló que los cables auricular y ventricular migraron de manera ascendente ubicándose en la vena cava inferior y en la entrada del ventrículo, respectivamente, además de un sobregiro del cable acompañado de un movimiento rotacional sobre el eje del generador (**Figura 2**). Se exploró el dispositivo concluyendo descargas de estimulación inapropiadas e intermitentes a través del nervio frénico y pérdida de la estimulación, por lo que se determinó que se trataba de un síndrome del carrete.

Se programó para su recolocación, durante el procedimiento se revisó la funcionalidad de estimulación; se recolocaron los cables al techo auricular y a la punta del ventrículo derecho y se obtuvieron los siguientes parámetros: aurícula con onda R 4.9 mV, impedancia 572 Ohms, umbral de captura 0.6 mA, ancho de pulso 0.4 ms y ventrículo onda R 4.9, impedancia 631 Ohms, umbral de captura 0.6 mA, ancho de pulso 0.4 ms; se aseguró el generador al plano submuscular de la bolsa para evitar un nuevo evento. Se terminó el procedimiento sin complicaciones. Se usaron los parámetros de estimulación cardíaca como definitorios para la correcta colocación del dispositivo intracardiaco.

DISCUSIÓN

Cuestionamientos, problemas o diagnósticos diferenciales

El mecanismo propuesto por el cual se produce el síndrome del carrete es que los cables se retraen de manera espontánea durante movimientos del brazo, sin manipulación consciente o inconsciente del generador por parte del pa-

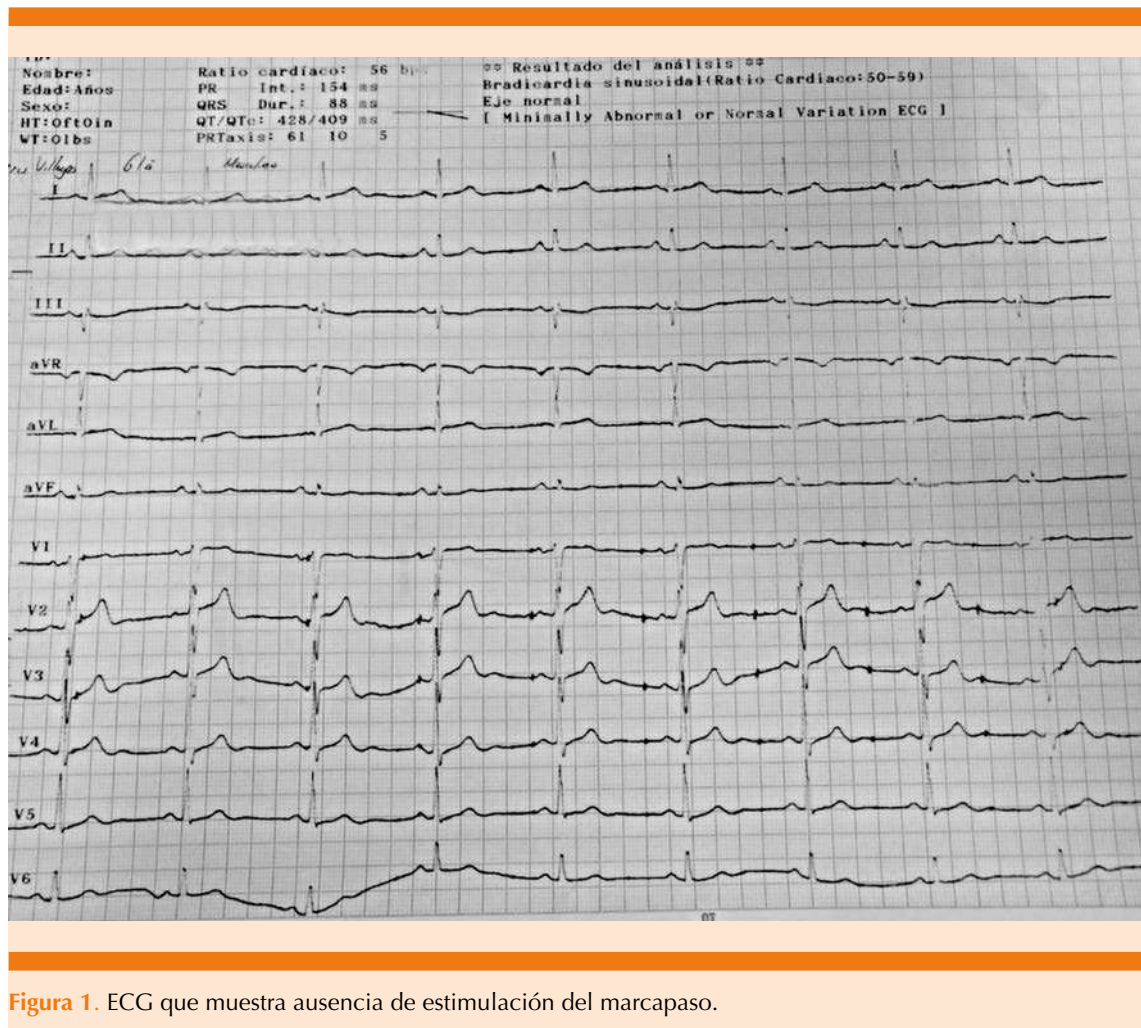


Figura 1. ECG que muestra ausencia de estimulación del marcapaso.

ciente, pero no se sabe de manera precisa por qué es causado, ni tampoco existe un tiempo necesariamente establecido de falla, pero se habla que es una complicación temprana de menos de 3 meses.⁵

El abordaje inicial ante su sospecha es con una radiografía de tórax postero-anterior y la interrogación del dispositivo. El método diagnóstico más simple para establecer el diagnóstico es con la radiografía; sin embargo, para confirmarlo se identifican cambios en el ritmo, umbral, detección e impedancia del cable.⁶ En nuestro caso el

paciente tenía como único factor de riesgo establecido la obesidad, se detectó cuando los signos y síntomas mostraban datos de estimulación frénica, por lo demás se realizó un abordaje diagnóstico de acuerdo con lo sugerido en pacientes postimplantados con falla temprana. No obstante, al ser un paciente potencialmente dependiente de estimulación, pueden ocurrir episodios de síncope o arritmias ventriculares desencadenantes de muerte, lo que vuelve imprescindible el diagnóstico y seguimiento temprano de cada dispositivo que se implante *de novo*, por lo que se sugiere que es necesario

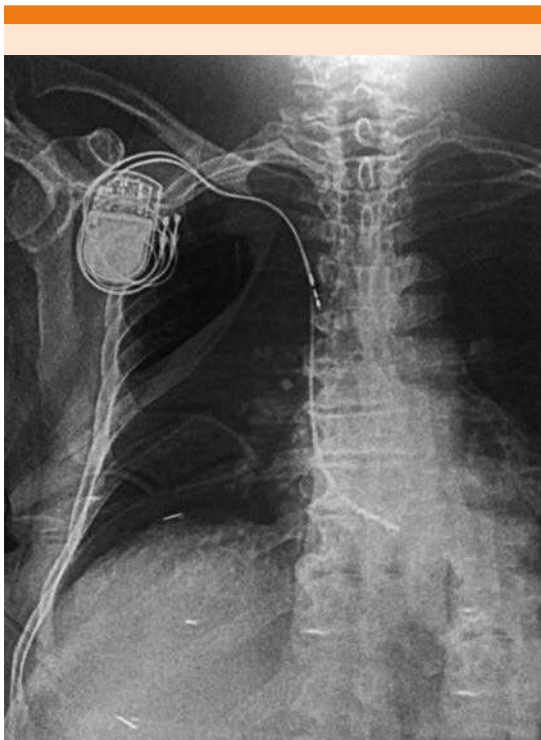


Figura 2. Radiografía de tórax que muestra la colocación inapropiada de los cables.

hacer revisiones constantes y, aunque el índice de ocurrencia es bajo, puede ocurrir como una complicación del implante.

El síndrome de carrete es una variante del síndrome de *twiddler* y de *ratchet*, con los que debe realizarse un diagnóstico diferencial. Se caracteriza por no mostrar daño estructural o funcional en electrodo, por lo que no es necesario cambiar todo el marcapasos, simplemente debe recolocarse y verificar la adecuada estimulación cardíaca.^{4,7}

Se han propuesto algunas medidas para evitar esta complicación, como educación al paciente y un tamaño adecuado de la bolsa del generador, así como fijación del mismo al plano submuscu-

lar.⁸ Además, se han descrito casos aislados en dispositivos de alta energía como desfibriladores y resincronizadores cardíacos. La teoría sugiere que el peso del aparato ejerce una fuerza de tracción que, añadida al movimiento del miembro torácico, produce un enrollamiento dentro de la bolsa del generador.⁹ En la mayoría de los casos comunicados se sugiere una fijación adicional, reducción del espacio donde se implantará y, en algunos casos, un implante nuevo.^{4,8,9}

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El síndrome del carrete es una complicación poco frecuente en pacientes portadores de sistemas de estimulación cardíaca definitiva; el mecanismo por el que se produce se debe a rotación del generador sobre su eje y deslizamiento de cables, provocando falla en sensado y estimulación.

Ocurre de manera temprana en pacientes con factores predisponentes, pero el seguimiento continuo garantiza un diagnóstico inmediato y evita complicaciones mayores.

REFERENCIAS

1. Munawar M, Munawar DL, Basalamah F, Pambudi J. Reel syndrome: A variant form of twiddler's syndrome. *J Arrhythmia* 2011; 27 (4): 338-341. [https://doi.org/10.1016/S1880-4276\(11\)80036-0](https://doi.org/10.1016/S1880-4276(11)80036-0).
2. Guevara-Valdivia ME, Leal-Ortiz GE, Bonilla-Morales I. Disfunción del marcapasos por síndrome de reel. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (2): 209-212.
3. Thajudeen A, Shehata M, Wang X, Cingolani E. In a twist: reel syndrome. *Am J Med* 2014. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.032.
4. Morales JL, Nava S, Márquez MF, González J, Gómez-Flores J, Colín L, Martínez-Ríos MA, Iturralde P. Idiopathic lead migration: Concept and variants of an uncommon cause of cardiac implantable electronic device dysfunction. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3 (11): 1321-1329. doi: 10.1016/j.jacep.2017.02.015.
5. Alvarez-Acosta L, Romero-Garrido R, Farras-Villalba M, Hernández-Alfonso J. Reel syndrome: a rare cause of

- pacemaker malfunction. *BMJ Case Report* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-204545.
6. Carlos-Díaz J, Mejía-Zuluaga M, Aristizábal JM, Marín JE, Velásquez JE, Uribe W, et al. A lost cable: “reel” syndrome. *Rev Mex Cardiol* 2018; 29 (1): 41-44.
 7. Mohammad R, Pervaiz A, Mufti M, Khan K, Syedm S, et al. Reel síndrome: an atypical cause for inappropriate shocks in a patient with automated implantable cardioverter desfibrillator (AICD). *Cureus* 2018. DOI: 10.7759/cureus.2237.
 8. Gul EE, Glover B, Barachuk A. Unusual lead helix damage due to ‘Selective’ Reel syndrome. *Indian Pacing Electrophysiology J* 2017; 17 (1): 18-19. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2017.01.006>.
 9. Bazoukis G, Kollias G, Tse G, Saplaouras A, et al. Reel syndrome – An uncommon etiology of ICD dysfunction. *Clin Case Rep* 2020; 8 (3): 582-582. DOI: 10.1002/ccr3.2682.

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.

Enfermedad de Still del adulto diagnosticada tardíamente

Adult Still's disease diagnosed late.

Yuderleys Masias-León,¹ Diego Fernando García,² Carlos Eduardo Ruíz-González,¹ Juan Daniel Criado-Villamizar,¹ Katherine Centeno-Hurtado,³ Reynaldo Badillo-Abril⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Still del adulto es un padecimiento reumático inflamatorio poco frecuente, con un cuadro clínico de difícil diagnóstico por no tener características patognomónicas y la gran cantidad de diagnósticos diferenciales que cursan con un cuadro clínico similar. A esto se suma la falta de herramientas diagnósticas específicas de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 19 años de edad, migrante, con enfermedad de Still del adulto de diagnóstico tardío y complicaciones de la terapia prolongada con corticosteroides.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad infrecuente y de difícil diagnóstico. El juicio clínico es importante al momento de hacer un abordaje temprano que permita el inicio de terapias farmacológicas dirigidas a evitar la progresión de la enfermedad y las afectaciones sistémicas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Still del adulto; inflamación sistémica; artritis; fiebre de origen desconocido.

Abstract

BACKGROUND: Adult Still's disease is a rare inflammatory rheumatic illness, with a clinical picture that is difficult to diagnose because it does not have pathognomonic characteristics and the large number of differential diagnoses that present with a similar clinical picture. Added to this is the lack of specific diagnostic tools for this disease.

CLINICAL CASE: A 19-year-old female patient, migrant, with Still's disease of late diagnosis and complications from prolonged corticosteroid therapy.

CONCLUSIONS: Adult Still's disease is a rare and difficult to diagnose disease. Clinical judgment is important when making an early approach that allows the establishment of pharmacological therapies aimed at avoiding disease progression and systemic affectations.

KEYWORDS: Adult Still's disease; Inflammation; Arthritis; Fever of unknown origin.

¹ Estudiante de VIII semestre de Medicina.

² Estudiante de XI semestre de Medicina.

³ Residente de III año de Medicina Interna.

⁴ Reumatólogo. Adscrito al Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia. Grupo de investigación MEDITA. Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Recibido: 2 de enero 2021

Aceptado: 31 de mayo 2021

Correspondencia

Yuderleys Masias León
yumale97@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Masias-León Y, García DF, Ruíz-González CE, Criado-Villamizar JD, Centeno-Hurtado K, Badillo-Abril R. Enfermedad de Still del adulto diagnosticada tardíamente. Med Int Méx 2023; 39 (1): 213-218.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Still del adulto es una afección clínica rara de origen desconocido, la incidencia varía desde 0.16-0.4/100,000 y la prevalencia es de 1-42 casos/1,000,000, sin predilección por algún sexo.¹ Cursa con cuadro clínico inespecífico que puede incluir fiebre, artritis o artralgiás, exantema evanescente y otras manifestaciones sistémicas que pueden ser graves e incluso mortales.^{1,2}

No se cuenta con herramientas diagnósticas específicas de la enfermedad de Still del adulto, por lo que se considera un diagnóstico de exclusión, aunque ciertos estudios paraclínicos ayudan a orientar su diagnóstico.² Los AINEs y corticosteroides son la primera línea para tratar los síntomas inflamatorios, además se cuenta con agentes reumatológicos y el advenimiento de las terapias biológicas para cuadros recidivantes.²

Se comunica el caso de una paciente joven que consultó en múltiples ocasiones en centros de atención primaria, quien finalmente fue remitida a un centro de referencia, donde se le diagnosticó enfermedad de Still del adulto y el efecto del tratamiento prolongado con corticosteroides.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 19 años, procedente de Venezuela en condición de migrante con escaso acceso al servicio de salud, quien acudió a un hospital de menor nivel por padecer poliartralgias incapacitantes en las articulaciones medias y grandes de características inflamatorias y fiebre persistente. Se interpretó como una posible enfermedad autoinmunitaria no diagnosticada, por lo que fue remitida a nuestro servicio.

La paciente cursó con un cuadro clínico de dos años de evolución caracterizado por picos febriles intermitentes mayores a 39°C,

dolor poliarticular de intensidad progresiva con afectación de las rodillas, la cadera, el tórax y predominantemente articulaciones de la mano, además de exantema evanescente no pruriginoso; tratada desde el inicio de los síntomas con corticosteroides orales y AINEs bajo la sospecha de enfermedad reumatológica autoinmunitaria no especificada en su país de origen. Tres meses antes de la consulta, refirió iniciar automedicación debido a la limitación al acceso de salud, con dosis interdiaria de diclofenaco y dexametasona intramuscular por incremento del dolor y acortamiento del miembro inferior derecho; sin embargo, el dolor no se atenúa pese al tratamiento descrito, lo que originó incapacidad permanente para la bipedestación y la marcha.

No se documentaron otros antecedentes de importancia. Al examen físico de ingreso la paciente se encontraba en aceptables condiciones generales, hemodinámicamente estable, facie cushingoide, exantema evanescente no pruriginoso, abdomen globoso por pániculo adiposo, hepatoesplenomegalia leve, extremidades con marcado acortamiento del miembro inferior derecho acompañado de dolor y asimetría de cadera.

Los exámenes de extensión se resumen en el **Cuadro 1**.

La resonancia magnética de la pelvis reportó necrosis avascular de la cabeza del fémur derecho (**Figura 1**) y la TAC de tórax evidenció una fractura a nivel de T8/T9, adenopatías en el mediastino superior, prevasculares y preaórticas. Además, el ecocardiograma transtorácico mostró insuficiencia tricúspidea, dilatación de los vasos sanguíneos sugerentes de hipertensión pulmonar y derrame pericárdico de 200 mL.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Still del adulto es un padecimiento reumático inflamatorio y sistémico con

Cuadro 1. Exámenes de extensión

Anticuerpos			Marcadores de la inflamación		
Anti-RNP	3.2	N	VSG	20 mm/hora	↑
Anticuerpos anti-JO	4.5	N	PCR	254.6 mg/L	↑
Anticuerpos anti-SM	0.48	N	Fibrinógeno	603.0 mg/dL	↑
Anticuerpos anti-SL70	0.67	N	Perfil ferrocínético		
Anticuerpos antinucleares	7.75	N	Ferritina	6212 ng/mL	↑
Anticuerpos anti-DNA	25.55	N	Hierro sérico	13.0 ug/dL	↓
Péptido citrulinado	N		Trasferrina	161.5 mg/dL	↓
Factor reumatoideo	N		Perfil hepático		
Cuadro hemático			LDH	419 U/L	↑
			GGT	72 U/L	↑
Leucocitos	29.88 x 10 ³	↑	GPT	5.8 U/L	↓
Neutrófilos %	91%	↑	Fosfatasa alcalina	135 U/L	↑
Neutrófilos	27.24 mL/mm ³	↑	Albúmina	2.94 g/dL	↓
Hematocrito	27.2 g/dL	↓	Anticuerpos virales		
Hemoglobina	8.7 g/dL	↓	Hepatitis B	0.46	NR
MCV	74.3 fL	↓	Hepatitis C	0.04	NR
MCH	23.8 pg	↓	VIH	0.11	NR
MCHC	32.0 g/dL	↓	CMV IgG	37.26	+
			VEB IgM	7.89	N
Otros estudios de laboratorio					
Ácido úrico			6.7 mg/dL		↑
Hemoglobina glicosilada			6.5 %		↑
Vitamina D			27.6 ng/ml		↓
Hormona paratiroidea			10.05 pg/mL		↓
Hemocultivos			Negativos		

N: negativo; NR: no reactivo; ↑: valores por encima de los de referencia; ↓: valores por debajo de los de referencia; MCV: volumen corpuscular medio; MCH: hemoglobina corpuscular media; MCHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa; ALAT: alanina aminotransferasa; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; CMV IgG: títulos de anticuerpos de inmunoglobulina G contra el citomegalovirus; VEB: títulos de anticuerpos de inmunoglobulina M contra el virus de Epstein-Barr.

tendencia a recidivas y cronicidad de causa desconocida hasta la fecha.^{1,2} Tiene distribución de edad bimodal, el primer pico ocurre entre 15 y 25 años, como en nuestro caso y el segundo pico se encuentra entre 36 y 46 años; sin embargo, se han reportado casos en mayores de 70 años.^{1,2}

Se ha sugerido que factores genéticos, ambientales e infecciosos actúan como desencadenantes; sin embargo, no se ha establecido una causa específica.^{1,3} La evidencia no es concluyente en cuanto al aporte genético para la aparición de esta enfermedad; si bien no se ha reportado

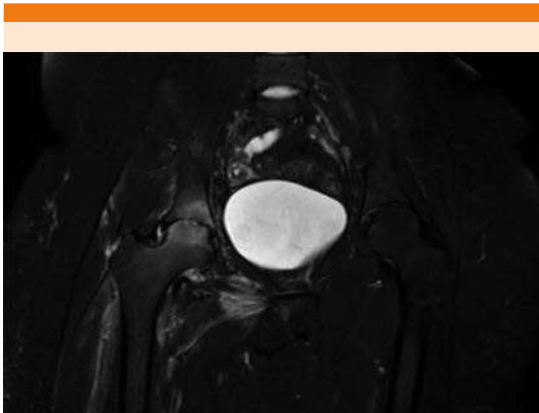


Figura 1. Tomografía de pelvis con necrosis avascular de la cabeza del fémur derecho y edema de la médula ósea del techo y el fondo acetabular. Efusión intraarticular y edema de los tejidos blandos adyacentes a la cadera derecha.

herencia familiar, se ha encontrado susceptibilidad genética y polimorfismos asociados, principalmente del antígeno leucocitario humano (HLA).^{1,3} También se han reportado patógenos bacterianos y virales, como desencadenantes primarios o de recaída de la enfermedad, entre ellos el citomegalovirus, cuyos títulos IgG se encontraron positivos en la paciente, por lo que podría sugerirse que fue el desencadenante en este caso.^{1,4}

La enfermedad de Still del adulto tiene cuatro síntomas cardinales: fiebre intermitente mayor de 39°C, artritis o artralgia, exantema evanescente no pruriginoso y leucocitosis con neutrofilia mayor del 80%, que pueden acompañarse de otros síntomas, como dolor de garganta, odinofagia, mialgia, linfadenopatías, esplenomegalia, pericarditis, hepatitis, entre otras.^{1,3} En este caso, se manifestaron los cuatro síntomas cardinales sumados a linfadenopatías intratorácicas, derrame pericárdico y hepatoesplenomegalia leve. Además, la enfermedad puede cursar con complicaciones, como el síndrome de activación

de macrófagos, coagulación intravascular diseminada, hemorragia alveolar difusa, hipertensión pulmonar, meningitis aséptica, etc.^{2,3} La paciente en este caso manifestó hipertensión pulmonar, derrame pericárdico e insuficiencia tricúspide. Si bien en la bibliografía no se han descrito casos de insuficiencia de la válvula tricúspide (reporte de insuficiencia de válvulas mitral y aórtica), no puede descartarse que el hallazgo sea producto de la enfermedad de base.⁵

La enfermedad tiene tres cursos diferentes: monofásico, intermitente y crónico.¹ El primero dura semanas o meses y se alivia completamente en menos de un año; el segundo tiene uno o más brotes de la enfermedad con o sin síntomas articulares y remisiones completas entre episodios que duran desde semanas hasta uno o dos años; los siguientes brotes tienden a ser menos graves y de menor duración; por último, el curso crónico es de peor pronóstico, se caracteriza por una enfermedad activa persistente con predominio de síntomas articulares, las articulaciones de la mano son el principal blanco de la artritis destructiva.¹ La paciente de este caso tenía enfermedad de Still del adulto con características de curso crónico.

El diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto es de exclusión, por tanto, es importante descartar padecimientos que puedan simular el cuadro clínico, entre ellas enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunitarias, reumatológicas y hematológicas.²

No existe una prueba patrón de referencia ni hallazgos patognomónicos de enfermedad de Still del adulto; sin embargo, ciertos estudios paraclínicos pueden orientar el diagnóstico, entre ellos las concentraciones de ferritina sérica mayores a 5 veces el valor normal, aunque tienen baja especificidad por sí solas.^{1,2} Ahora bien, el hallazgo de hiperferritinemia asociado con ferritina glucosilada $\leq 20\%$ tiene especificidad

del 92.9%.^{1,2} En este caso no se cuantificó la ferritina glucosilada, pero la hiperferritinemia y los hallazgos clínicos fueron fundamentales para el diagnóstico.

Es común encontrar anemia asociada con proceso inflamatorio crónico, además, se han reportado casos de anemia ferropénica que se hace evidente luego del tratamiento de la enfermedad de Still del adulto.^{2,6} En este caso la paciente cursaba con anemia microcítica hipocrómica concordante con deficiencia de hierro. La leucocitosis con neutrofilia y la elevación de reactantes de fase aguda son hallazgos comunes que se relacionan con la actividad de la enfermedad, ambos se encontraron elevados en la paciente.²

Asimismo, las pruebas de función hepática se encuentran alteradas en más del 70% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto;² en este caso la lactatodeshidrogenasa (LDH), gamma-glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina se encontraron elevadas; por otra parte, la albúmina y la aspartato aminotransferasa (AST) estaban disminuidas. En cuanto a los paraclínicos reumatológicos, el factor reumatoideo, los anticuerpos antinucleares y el péptido citrulinado fueron negativos, lo que excluyó a la artritis reumatoidea como posible diagnóstico.

Los criterios de clasificación de Yamaguchi tienen sensibilidad del 93.5% y especificidad del 92.1% para el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto; es necesario el cumplimiento de cinco o más criterios que incluyan al menos dos criterios mayores.^{2,7} **Cuadro 2**

Respecto al tratamiento, los AINEs son la primera línea; sin embargo, la seguridad y eficacia de estos fármacos en monoterapia no satisfacen las necesidades de los pacientes, por lo que actualmente se usan como soporte temporal.^{1,2} Ahora bien, los corticosteroides constituyen la línea

Cuadro 2. Criterios de clasificación de Yamaguchi y colaboradores

Criterios mayores	Criterios menores
Fiebre > 39°C que dura al menos una semana	Dolor de garganta*
Artralgias que duran 2 semanas o más	Linfadenopatía
Leucocitosis > 10 x 10 ³ con al menos 80% granulocitos	Hepatomegalia, esplenomegalia o ambas
Erupción cutánea macular o maculopapular no pruriginosa	Alteración de la función hepática
	Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos

* El dolor de garganta fue el único criterio que no mostró la paciente.

más efectiva en pacientes que no responden solo a los AINEs o que cursan con afectación sistémica.^{1,3} Sin embargo, es preciso recordar los efectos adversos derivados de su administración crónica, algunos de los cuales se manifestaron en nuestra paciente tras su administración durante dos años, como facie cushingoide, perímetro abdominal aumentado, hiperglucemia, descalcificación ósea que derivó en la fractura de las vértebras T8/T9 y necrosis avascular de la cabeza del fémur derecho. De ahí la importancia del diagnóstico temprano que permita reducir gradualmente las dosis de corticosteroides cuando se logra el control de la enfermedad; de no haber una respuesta adecuada deben adicionarse ahorradores de esteroides, como el metotrexato.^{1,2} La línea más reciente en el tratamiento de enfermedad de Still del adulto resistente son los agentes biológicos, como anakinra y tocilizumab.^{1,7}

CONCLUSIONES

La enfermedad de Still del adulto es un padecimiento infrecuente y de difícil diagnóstico. El juicio clínico es importante al momento de hacer un abordaje temprano que permita el inicio de terapias farmacológicas dirigidas a evitar la progresión de la enfermedad y las afectaciones sistémicas. De igual manera, el seguimiento es

parte fundamental del manejo del paciente con enfermedad de Still del adulto. Si bien los corticosteroides son la principal herramienta usada en el tratamiento, hay que tener en cuenta que su administración a largo plazo trae consecuencias importantes.

REFERENCIAS

1. Meng-Yan Wang, Jin-Chao Jia, Cheng-De Yang, Qiong-Yi Hu. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132 (23): 2856-64. doi: 10.1097/CM9.0000000000000538.
2. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018; 93: 24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018.
3. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14 (5): 351-65. doi: 10.1080/1744666X.2018.1465821.
4. Jia J, Shi H, Liu M, Liu T, Gu J, Wan L, et al. Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses. *Front Immunol* 2019; 898 (10): 1-10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898.
5. Lee JS, Do IN, Kang DH, et al. Adult onset Still's disease as a cause of acute severe mitral and aortic regurgitation. *Korean J Intern Med* 2005; 20 (3): 264-67. doi: 10.3904/kjim.2005.20.3.264.
6. Patel S, Monemian S, Khalid A, Dosik H. Iron deficiency anemia in adult onset Still's disease with a serum ferritin of 26,387 µg/L. *Anemia* 2011; 2011: 184748. doi: 10.1155/2011/184748.
7. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-onset Still's disease: Molecular pathophysiology and therapeutic advances. *Drugs* 2018; 78 (12): 1187-1195. doi: 10.1007/s40265-018-0956-9.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Carta al editor sobre medicina herbolaria hepatotóxica

Letter to the editor about hepatotoxic herbalist medicine.

Guillermo Murillo-Godínez

Estimado Editor:

El escrito de Ortega-Chavarría MJ y colaboradores¹ es importante, pues trata un tema frecuente que debe tener en cuenta el facultativo en el diagnóstico diferencial de la etiopatogenia en las hepatopatías.

Como dicen los autores, un gran número de pacientes no mencionan su consumo y tienen la creencia errónea de que los productos herbolarios son inofensivos y representan medios más “naturales” de manejo o prevención de enfermedades.

El consumo de productos herbolarios para tratar diversas enfermedades, o como suplementos alimenticios, suele ser frecuente, pero, a la vez, con el riesgo de ser hepatotóxicos;²⁻¹⁰ lo mismo puede suceder en el caso de un producto que se afirma consumen a diario más de 800,000 mexicanos¹¹ y que, como se menciona en el artículo de Ortega-Chavarría MJ y colaboradores,¹ es importante la posible contaminación con bacterias, hongos o ambos.¹²

Por otra parte, como ejemplo característico está el caso del sobrepeso y la obesidad que constituyen un problema nacional de salud pública en México; en 2016 la prevalencia fue del 72.7% en mujeres de 20 a 49 años y del 69.4% en hombres mayores de 20 años¹³ y, dado que aún no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo,¹⁴ tiende a

Medicina Interna, Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: 21 de septiembre 2022

Aceptado: 28 de septiembre 2022

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
t1mx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:

Murillo-Godínez G. Carta al editor sobre medicina herbolaria hepatotóxica. Med Int Méx 2023; 39 (1): 219-220.

recurrirse a la medicina herbolaria, con el riesgo de sufrir hepatotoxicidad.¹⁵

Aunque, cabe también señalar, que hay productos herbolarios con potencial efecto hepatoprotector¹⁶⁻²⁰ y formas estandarizadas de proveer consejo sobre el abordaje de los pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicina herbolaria.²¹

REFERENCIAS

- 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. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4540>.
- Yahuaca-Mendoza P, Gutiérrez-Hernández R, Casanova DA, Norato A, Ramos D, Zapata MA, et al. Prodigiosa (*Brickellia cavayensis*) como agente etiológico de hepatotoxicidad: reporte de un caso clínico y estudio experimental. *Rev Med Centro (Mex)* 2008; 2 (1): 33-41.
- Lüde S, Török M, Dieterle S, Jäggi R, Büter KB, Krähenbühl S. Hepatocellular toxicity of Kava leaf and root extracts. *Phytomedicine* 2008; 15 (1-2): 120-131. doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.003.
- Yahuaca-Mendoza P, Quirarte SM, Alvarado-Acosta JL. Efecto hepatotóxico del extracto radicular de Kava (*Piper methysticum*). *Gac Med UAZ* 2005; 2 (2): 16-25.
- López-Cepero JM, Lerma-Castilla S, Fernández-Olvera MD, Amaya-Vidal A. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de Noni (*Morinda citrifolia*). *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99 (3): 177-178.
- Millonig G, Stadlmann S, Vogel W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 (4): 445-447. doi: 10.1097/00042737-200504000-00009.
- Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Michael T, y Col. Hepatotoxicity of NONI juice: Report of two cases. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (30): 4758-4760. doi: 10.3748/wjg.v11.i30.4758.
- Yuce B, Gulberg V, Diebold J, Gerbes AL. Hepatitis induced by Noni juice from *Morinda citrifolia*: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? *Digestion* 2006; 73 (2-3): 167-70. doi: 10.1159/000094524.
- Carvajal-Jiménez O. Hepatotoxicidad inducida por consumo de noni (*Morinda citrifolia*). *Rev Hispanoamer Ciencias Salud* 2016; 2 (2): 182-183.
- Elbl C, Terracciano L, Tallmach TK, Reinhart WH, Jeker R. Herbal drugs mimicking primary biliary cirrhosis. *Praxis* 2012; 101 (3): 195-198. doi: 10.1024/1661-8157/a000829.
- Herbalife Nutrition Mexico. (disponible en: <https://www.herbalife.com.mx>) (consultado el 20-09-2022).
- Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity after ingestión of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 111-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.017.
- Campos NI, Cuevas L, Mendoza K, Barquera S. Epidemiología de la obesidad en México, en: Méndez-Sánchez N. Obesidad. Conceptos clínicos y terapéuticos. México: McGraw-Hill Interamericana, 2020: 12.
- Castillo GC, Cuevas RD. Tratamiento médico de la obesidad, en: Méndez-Sánchez N. Obesidad..., op. cit., pág. 257.
- Herrera S, Bruguera M. Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (7): 447-453. <https://doi.org/10.1157/13125592>.
- Yahuaca-Mendoza P, Álvarez-Amezcuca MC, Gutiérrez-Hernández R, Alvarado-Acosta JL. Efecto del extracto acuoso del romero (*Rosmarinus officinalis*) en la cirrosis hepática experimental inducida por tetracloruro de carbono. *Rev Med Centro (Mex)* 2005; 1 (1): 33-41.
- Sotelo-Félix JI, Martínez-Fong D, Muriel P, Santillán RL, Castillo D, Yahuaca P. Evaluation of the effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the alleviation of carbón tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in the rat. *J Ethnopharmacol* 2002; 81 (2): 145-154.
- Lah JJ, Cui W, Hu KQ. Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (40): 5299-5305. doi: 10.3748/wjg.v13.i40.5299.
- Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna y G-RM, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol* 2014; 6 (3): 144-149. doi: 10.4254/wjh.v6.i3.144.
- Deák G, Müzes G, Láng I, Niederland V, Nékám K, Gonzalez-Cabello R, et al. Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1990; 131 (24): 1291-1292,1295-1296.
- Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schwarzenboeck A, Schulze J, Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: council for international organizations of medical sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol* 2014; 6 (1): 17-32. doi: 10.4254/wjh.v6.i1.17.

Manuel Ramiro H.

Carmen Mola

Las madres

Alfaguara. México 2022

Las madres es la cuarta novela de la serie *La novia gitana*; *La novia gitana*, *La red púrpura* y *La nena* son las tres previas. A pesar de que participa la inspectora Elena Blanco, la trama es absolutamente diferente y novedosa, es otra novela policiaca extraordinaria, con elementos extremos pero absolutamente posibles y creíbles. En la anterior novela lograron acabar con una familia asesina, que utilizaba métodos terribles; fallecieron varios elementos de la BAC (una organización policiaca con atribuciones y responsabilidades excepcionales) y la inspectora estuvo a punto de retirarse, pero decidió continuar para proteger al subinspector Zárate, quien había terminado con uno de los asesinos en una situación límite. Elena sostiene con Zárate una relación compleja, pero que mucho la sostiene emocionalmente. Esta vez la BAC está ante unos crímenes absolutamente inusuales. Varios hombres, sin relación entre ellos, aparecen asesinados en circunstancias desusadas. Al mismo tiempo, el grupo investiga la posibilidad de que un grupo policiaco tenga acciones de corrupción muy graves. La novela inicia con el secuestro de una joven mexicana en Ciudad Juárez, que es enviada a España, donde es sometida a una esclavitud ignominiosa, con muchas vejaciones, que incluyen la violación, el hacerla servir como prostituta y sufrir maltratos físicos; finalmente pasa a formar parte de un grupo de mujeres que son sometidas a maternidad subrogada, un médico les hace inseminación *in vitro* con semen de algunos que quieren tener un hijo; una vez que se consigue el embarazo permanecen sometidas hasta que se produce el parto, el recién nacido

es entregado al *cliente* y ellas quedan en espera de un nuevo embarazo. Todo funciona sin ser descubierto, hasta que se entremezclan la corrupción policiaca y judicial, además de que la mexicana consigue escapar y ocasionar una hecatombe. Los problemas se resuelven, aunque la autora nos deja varias cosas sin aclarar, lo que nos hace suponer que tendremos una nueva novela próximamente.

Carmen Mola había tenido un éxito extraordinario con sus dos primeras novelas, reimpressiones con tirajes enormes, traducciones a varios idiomas y la oferta para que las novelas fueran llevadas al cine y la televisión, todo mundo sabía que era un seudónimo, en los mentideros literarios, unos decían que la autora era una prestigiada profesora universitaria, que no se atrevía a aparecer como autora de novela policiaca, otros decían que era una autora muy joven, que no quería que por eso su obra fuera menospreciada. Pero Carmen Mola inscribe a *La Bestia*, otra gran novela policiaca, al Premio Planeta 2021, y lo gana. El premio exige al triunfador acudir a la ceremonia de entrega del premio, que asciende a 1,300,000 euros y a Carmen Mola no le quedó más remedio que asistir. Resultó que Carmen Mola no era una profesora universitaria ni una autora joven. Eran tres hombres, los tres con alguna obra publicada, pero los tres con grandes triunfos como guionistas, directores y productores de televisión. Algunos grupos criticaron que tres hombres utilizaran un seudónimo de mujer, pero todo ha quedado atrás, *Las madres*, a pesar de haber sido publicada en octubre, aparece en varias plataformas entre los 20 libros más vendidos en español.

La obra de Carmen Mola es imprescindible para los que disfrutan la novela policiaca.

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. Solo 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).

Solo 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. Solo 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 solo 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 encontrados, seleccionados y motivo de la selección.

12. Cartas al editor

Éstas deberán reunir los siguientes requisitos:

- 12.1. Las Cartas al editor comprenden los siguientes propósitos:
 - Emitir un juicio crítico acerca de un hecho médico de dominio público.
 - Opinar acerca de algunos aspectos de la política editorial de la revista médica en cuestión.
 - Ampliar, interpretar o explicar algunos aspectos de un trabajo de investigación publicado recientemente en la revista.
 - Discutir los resultados de un estudio o señalar defectos metodológicos o de interpretación de los resultados de un trabajo, también recientemente publicado.
 - Comunicar en forma breve los resultados de un estudio semejante a otro publicado en la revista.
 - Exponer un hallazgo clínico o experimental no descrito previamente en la literatura.
- 12.2. En el orden metodológico, el texto de una carta enviada al editor debe tener una extensión no mayor a 800 palabras o una cuartilla y media.
- 12.3. Pueden incluir, aunque no es habitual, cuadros, figuras o ambos.
- 12.4. Es importante anexar referencias bibliográficas que sustenten los comentarios emitidos.
- 12.5. Las Cartas al editor se revisarán por el Comité Editorial con el mismo rigor que se exige para el resto de los artículos enviados por los autores.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____