

MEDICINA INTERNA de México



ISSN 0186-4866

1

Volumen 37
enero-febrero 2021

EDITORIALES

- 1 **La Medicina Interna en la nueva era tecnológica y el COVID-19**
Nikos Christo Secchi-Nicolás
5 **Doctor... ¿me voy a morir?**
Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Aterectomía rotacional en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas de alto riesgo y la aplicabilidad del acceso transradial proximal y distal**
Marco Antonio Alcántara-Meléndez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Ronald Edgardo Rivas-Gálvez, Arnoldo Santos Jiménez-Valverde, Álvaro Diego Rentería-Valencia, Antonio Flores-Morgado, Manuel Armando Espinoza-Rueda
16 **Síndrome polluría-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)**
Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola López-Velázquez, Marco Antonio Adame-Aguilera, Francisco Javier García-Jiménez, José Francisco Guadarrama-Quintana, José Manuel Blanca-Cervantes
25 **Prevención secundaria de hipoglucemias en pacientes diabéticos hospitalizados en Medicina Interna**
Jara Eloisa Ternero-Vega, Rocío González-León, Carlos Jiménez-de Juan, Verónica Alfaro-Lara, Ana Camacho-Carrasco, Antonio Navarro-Rodríguez, Tina Cano-Rodríguez, Manuel Oller-Baturone
34 **Estimulación transcraneal por corriente directa para tratamiento de la obesidad**
Eva María Perusquia-Frías, Moisés Aguilar-Domingo, Amanda Ivonne Cantú-Gómez, Luz de Alicia Jiménez-Quintero, César Augusto Vega-López, Victoria Danet Torres-Feria
45 **Evolución de la opinión de los familiares sobre la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes ancianos**
Gema Navarro-Jiménez, Antonio Blanco-Portillo, Manuel Pérez-Figueras, Elia Pérez-Fernández, Rebeca García-Caballero, María Velasco-Arribas
56 **Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2**
Diego Díaz-Reyna, Fernando Pineda-Cáceres, Angelina Andrade-Galicia, Cesar Raúl Aguilar-García, Melissa Gutiérrez-Ortiz, Rolando Gelover-Manzo

REVISIÓNES NARRATIVAS

- 62 **Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica**
Jesús Ramírez-Bermúdez, Jorge Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Benjamín Camacho-Silva
78 **Singulto, una puesta al día en causas, protocolo diagnóstico y tratamiento**
Alejandro Ezquerra-Osorio, Adriana Vergara-Suárez
86 **Glicocálix en sepsis**
Ansony Roger Godínez-Vidal, Raúl Carrillo-Esper, Ricardo Cabello-Aguilera
94 **La importancia del cubrebocas en la población general durante la pandemia de COVID-19**
José Alfonso Ramírez-Guerrero

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 110 **Actualizaciones sobre procalcitonina**
Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarria, Alberto Guerrero-Girón, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
116 **El cambio: característica necesaria en el proceso educativo**
Carolina González-Vergara, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
119 **La retractación científica en la era COVID-19**
Luis Del Carpio-Orantes

CASOS CLÍNICOS

- 122 **Disección espontánea de la arteria descendente anterior**
Francisco Schössler-Loss, Luiz Alcirey-de Almeida, José Andrés Hidalgo-Aranda
128 **Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa**
Javier Enrique Fajardo-Rivero, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Diego Felipe Sarmiento-Villamizar, Julián Ricardo Zapata-Rozo, Laura Daniela Sierra-Bossa
135 **Hepatitis por virus de Epstein-Barr**
Ramón Yefrín Maradiaga-Montoya, José David Izaguirre, Eduardo Sánchez
140 **Sarcoidosis gástrica**
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Paloma Chazarra-Pérez, Jorge Calbo-Maiques, María José Mayol-Belda, Antonio Martínez-Egea, José Miguel Seguí-Ripoll
144 **Aspergillosis broncopulmonar alérgica**
Rodrigo Collado-Chagoa, Javier Hernández-Romero, Rubén Cruz-Pantoja, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano, Daniel Castillo-Castillo, Jessica Rosales-Pérez
152 **Neumotórax y neumomediastino espontáneos en pacientes con neumonía por COVID-19**
Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal

CARTA AL EDITOR

- 157 **Dr. Miguel Ángel Garcés De León. El laboratorio de sensaciones**
José Luis Sandoval-Gutiérrez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 160 **La peor parte. Memorias de amor**
José Luis Sandoval Gutiérrez
161 **La fiebre**
J Enrique Cruz A

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en: Artemisa (CENIDS) • Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • Nivel 1. Institutos Nacionales de Salud • EBSCO
www.medicinainterna.org.mx

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2021-2022

1

Presidente
Nikos Christo Secchi Nicolás

Vicepresidente
Rubén Antonio Gómez Mendoza

Primer secretario
María Cristina Guerrero de León

Segundo secretario
Juan Carlos Anda Garay

Tesorero
Miguel Ángel Gómez Pluma

Primer vocal
Francisco Zambrano Espíritu

Segundo vocal
Ramón Barrera Cruz

Primer secretario suplente
Rosalía García Peña

Segundo secretario suplente
Raúl Carrillo Esper

Protesorero
Larissa Vázquez García

Primer vocal suplente
Miguel Ángel Buenrostro Ahued

Segundo vocal suplente
Irma Archundia Riveros

Editor
Manuel Ramiro H.

Coeditores
Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial
David Kersenobich
Alberto Lifshitz G.
Adolfo Martínez-Palomo
Víctor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles
José Sifuentes Osornio
Roberto Tapia Conyer
Olga Lidia Vera Lastra
Niels Wacher R.

Comité Editorial Internacional
Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
Cristopher Davidson (Inglaterra)
Enrique Caballero (Estados Unidos)
Estefan Lindgren (Suecia)
Jan Willem Felte (Países Bajos)
Moisés Aurón (EUA)
Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Coordinador de la comisión de educación médica
Alejandro Ibarra Guillén

Comisión de investigación
Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

Comisión de ética médica y bioética
Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

Coordinador de la comisión de peritos
Carlos Lenin Pliego Reyes

Coordinador de la comisión de servicio social profesional
Ramón Barrera Cruz

Coordinador de la comisión de honor
Joaquín López Bárcena

Comité de seguimiento presupuestal
Asisclo Villagómez Ortíz
Víctor Hugo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

Volumen 37
enero-febrero, 2021

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indexada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

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

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

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



COMENTER®

MIRTAZAPINA 15 - 30 mg
Tabletas

- Indicado en el tratamiento del **trastorno depresivo mayor grave¹**
- Incrementa la actividad **noradrenérgica y serotoninérgica** a nivel central¹

Dosis:

Dosis inicial ➤ 15 mg/día como dosis única

Dosis máxima ➤ 45 mg/día

Presentaciones:



(POR)



ASOFARMA
Portafolio neurociencias

Referencia:

1. Información para prescribir COMENTER®

Para notificar una sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos escriba a farmacovigilancia@asofarma.com.mx
Reg. Núm. 153M2005, SSA IV



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIALES

- 1 **La Medicina Interna en la nueva era tecnológica y el COVID-19**
Nikos Christo Secchi-Nicolás
- 5 **Doctor... ¿me voy a morir?**
Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Aterectomía rotacional en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas de alto riesgo y la aplicabilidad del acceso transradial proximal y distal**
Marco Antonio Alcántara-Meléndez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Ronald Edgardo Rivas-Gálvez, Arnoldo Santos Jiménez-Valverde, Álvaro Diego Rentería-Valencia, Antonio Flores-Morgado, Manuel Armando Espinoza-Rueda
- 16 **Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)**
Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola López-Velázquez, Marco Antonio Adame-Aguilera, Francisco Javier García-Jiménez, José Francisco Gudarrama-Quintana, José Manuel Blancas-Cervantes
- 25 **Prevención secundaria de hipoglucemias en pacientes diabéticos hospitalizados en Medicina Interna**
Jara Eloísa Ternero-Vega, Rocío González-León, Carlos Jiménez-de Juan, Verónica Alfaro-Lara, Ana Camacho-Carrasco, Antonio Navarro-Rodríguez, Tina Cano-Rodríguez, Manuel Ollero-Baturone
- 34 **Estimulación transcraneal por corriente directa para tratamiento de la obesidad**
Eva María Perusquía-Frías, Moisés Aguilar-Domingo, Amanda Ivonne Cantú-Gómez, Luz de Alicia Jiménez-Quintero, César Augusto Vega-López, Victoria Danet Torres-Feria
- 45 **Evolución de la opinión de los familiares sobre la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes ancianos**
Gema Navarro-Jiménez, Antonio Blanco-Portillo, Manuel Pérez-Figueras, Elia Pérez-Fernández, Rebeca García-Caballero, María Velasco-Arribas
- 56 **Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2**
Diego Díaz-Reyna, Fernando Pineda-Cásares, Angelina Andrade-Galicia, Cesar Raúl Aguilar-García, Melissa Gutiérrez-Ortiz, Rolando Gelover-Manzo

REVISIÓNES NARRATIVAS

- 62 **Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica**
Jesús Ramírez-Bermúdez, Jorge Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Benjamín Camacho-Silva

EDITORIALS

- 1 **Internal Medicine in the new technological era and COVID-19**
Nikos Christo Secchi-Nicolás
- 5 **Doctor... am I going to die?**
Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado

ORIGINAL ARTICLES

- 9 **Rotational atherectomy in the treatment of high-risk calcified coronary lesions and the applicability of proximal and distal transradial access**
Marco Antonio Alcántara-Meléndez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Ronald Edgardo Rivas-Gálvez, Arnoldo Santos Jiménez-Valverde, Álvaro Diego Rentería-Valencia, Antonio Flores-Morgado, Manuel Armando Espinoza-Rueda
- 16 **Polyuria-polydipsia syndrome: from clinic to diagnosis (trial of water deprivation test)**
Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola López-Velázquez, Marco Antonio Adame-Aguilera, Francisco Javier García-Jiménez, José Francisco Gudarrama-Quintana, José Manuel Blancas-Cervantes
- 25 **Secondary prevention of hypoglycemias in diabetic patients hospitalized in Internal Medicine**
Jara Eloísa Ternero-Vega, Rocío González-León, Carlos Jiménez-de Juan, Verónica Alfaro-Lara, Ana Camacho-Carrasco, Antonio Navarro-Rodríguez, Tina Cano-Rodríguez, Manuel Ollero-Baturone
- 34 **Transcranial stimulation by direct current for treatment of obesity**
Eva María Perusquía-Frías, Moisés Aguilar-Domingo, Amanda Ivonne Cantú-Gómez, Luz de Alicia Jiménez-Quintero, César Augusto Vega-López, Victoria Danet Torres-Feria
- 45 **Evolution of the opinion of relatives on the limitation of therapeutic effort in elderly patients**
Gema Navarro-Jiménez, Antonio Blanco-Portillo, Manuel Pérez-Figueras, Elia Pérez-Fernández, Rebeca García-Caballero, María Velasco-Arribas
- 56 **Frequency of anosmia and dysgeusia in patients hospitalized with SARS-CoV-2**
Diego Díaz-Reyna, Fernando Pineda-Cásares, Angelina Andrade-Galicia, Cesar Raúl Aguilar-García, Melissa Gutiérrez-Ortiz, Rolando Gelover-Manzo

NARRATIVE REVIEWS

- 62 **Mirtazapine in major depressive disorder: a critical review of scientific evidence**
Jesús Ramírez-Bermúdez, Jorge Aldrete-Velasco, Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos, Benjamín Camacho-Silva



- | | |
|--|--|
| <p>78 Singulto, una puesta al día en causas, protocolo diagnóstico y tratamiento Alejandro Ezquerro-Osorio, Adriana Vergara-Suárez</p> <p>86 Glicocálix en sepsis Ansony Roger Godínez-Vidal, Raúl Carrillo-Esper, Ricardo Cabello-Aguilera</p> <p>94 La importancia del cubrebocas en la población general durante la pandemia de COVID-19 José Alfonso Ramírez-Guerrero</p> | <p>78 Singultus, an update in causes, diagnostic protocol and treatment Alejandro Ezquerro-Osorio, Adriana Vergara-Suárez</p> <p>86 Glicocalyx in sepsis Ansony Roger Godínez-Vidal, Raúl Carrillo-Esper, Ricardo Cabello-Aguilera</p> <p>94 The importance of face mask in general population during pandemics of COVID-19 José Alfonso Ramírez-Guerrero</p> |
|--|--|

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- | | |
|---|---|
| <p>110 Actualizaciones sobre procalcitonina Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Alberto Guerrero-Girón, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>116 El cambio: característica necesaria en el proceso educativo Carolina González-Vergara, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>119 La retractación científica en la era COVID-19 Luis Del Carpio-Orantes</p> | <p>110 Procalcitonin updates Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Alberto Guerrero-Girón, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>116 Change: a necessary characteristic in the educational process Carolina González-Vergara, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>119 Scientific retractions in the era COVID-19 Luis Del Carpio-Orantes</p> |
|---|---|

CASOS CLÍNICOS

- | | |
|---|--|
| <p>122 Disección espontánea de la arteria descendente anterior Francisco Schossler-Loss, Luiz Alcirley-de Almeida, José Andrés Hidalgo-Aranda</p> <p>128 Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa Javier Enrique Fajardo-Rivero, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Diego Felipe Sarmiento-Villamizar, Julián Ricardo Zapata-Rozo, Laura Daniela Sierra-Bossa</p> <p>135 Hepatitis por virus de Epstein-Barr Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya, José David Izaguirre, Eduardo Sánchez</p> <p>140 Sarcoidosis gástrica Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Paloma Chazarra-Pérez, Jorge Calbo-Maiques, María José Mayol-Belda, Antonio Martínez-Egea, José Miguel Seguí-Ripoll</p> <p>144 Aspergilosis broncopulmonar alérgica Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Rubén Cruz-Pantoja, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano, Daniel Castillo-Castillo, Jessica Rosales-Pérez</p> <p>152 Neumotórax y neumomediastino espontáneos en pacientes con neumonía por COVID-19 Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal</p> | <p>122 Spontaneous dissection of the anterior descending artery Francisco Schossler-Loss, Luiz Alcirley-de Almeida, José Andrés Hidalgo-Aranda</p> <p>128 Asymptomatic pulmonary arteriovenous malformations in a woman with Osler-Weber-Rendu syndrome and severe anemia Javier Enrique Fajardo-Rivero, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Diego Felipe Sarmiento-Villamizar, Julián Ricardo Zapata-Rozo, Laura Daniela Sierra-Bossa</p> <p>135 Hepatitis due to Epstein-Barr virus Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya, José David Izaguirre, Eduardo Sánchez</p> <p>140 Gastric sarcoidosis Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Paloma Chazarra-Pérez, Jorge Calbo-Maiques, María José Mayol-Belda, Antonio Martínez-Egea, José Miguel Seguí-Ripoll</p> <p>144 Allergic bronchopulmonary aspergillosis Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Rubén Cruz-Pantoja, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano, Daniel Castillo-Castillo, Jessica Rosales-Pérez</p> <p>152 Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with pneumonia due to COVID-19 Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal</p> |
|---|--|

CARTA AL EDITOR

- | |
|---|
| <p>157 Dr. Miguel Ángel Garcés De León. El laboratorio de sensaciones José Luis Sandoval-Gutiérrez</p> |
|---|

RINCÓN DEL INTERNISTA

- | |
|---|
| <p>160 La peor parte. Memorias de amor José Luis Sandoval Gutiérrez</p> <p>161 La Fiebre J Enrique Cruz A</p> |
|---|

- | | |
|--|--|
| <p>78 Singultus, an update in causes, diagnostic protocol and treatment Alejandro Ezquerro-Osorio, Adriana Vergara-Suárez</p> <p>86 Glicocalyx in sepsis Ansony Roger Godínez-Vidal, Raúl Carrillo-Esper, Ricardo Cabello-Aguilera</p> <p>94 The importance of face mask in general population during pandemics of COVID-19 José Alfonso Ramírez-Guerrero</p> | <p>78 Singultus, an update in causes, diagnostic protocol and treatment Alejandro Ezquerro-Osorio, Adriana Vergara-Suárez</p> <p>86 Glicocalyx in sepsis Ansony Roger Godínez-Vidal, Raúl Carrillo-Esper, Ricardo Cabello-Aguilera</p> <p>94 The importance of face mask in general population during pandemics of COVID-19 José Alfonso Ramírez-Guerrero</p> |
|--|--|

OPINION ARTICLES

- | | |
|---|---|
| <p>110 Procalcitonin updates Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Alberto Guerrero-Girón, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>116 Change: a necessary characteristic in the educational process Carolina González-Vergara, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>119 Scientific retractions in the era COVID-19 Luis Del Carpio-Orantes</p> | <p>110 Procalcitonin updates Raúl Mellado-Orellana, María José Ortega-Chavarría, Alberto Guerrero-Girón, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>116 Change: a necessary characteristic in the educational process Carolina González-Vergara, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber</p> <p>119 Scientific retractions in the era COVID-19 Luis Del Carpio-Orantes</p> |
|---|---|

CLINICAL CASES

- | | |
|--|--|
| <p>122 Spontaneous dissection of the anterior descending artery Francisco Schossler-Loss, Luiz Alcirley-de Almeida, José Andrés Hidalgo-Aranda</p> <p>128 Asymptomatic pulmonary arteriovenous malformations in a woman with Osler-Weber-Rendu syndrome and severe anemia Javier Enrique Fajardo-Rivero, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Diego Felipe Sarmiento-Villamizar, Julián Ricardo Zapata-Rozo, Laura Daniela Sierra-Bossa</p> <p>135 Hepatitis due to Epstein-Barr virus Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya, José David Izaguirre, Eduardo Sánchez</p> <p>140 Gastric sarcoidosis Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Paloma Chazarra-Pérez, Jorge Calbo-Maiques, María José Mayol-Belda, Antonio Martínez-Egea, José Miguel Seguí-Ripoll</p> <p>144 Allergic bronchopulmonary aspergillosis Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Rubén Cruz-Pantoja, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano, Daniel Castillo-Castillo, Jessica Rosales-Pérez</p> <p>152 Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with pneumonia due to COVID-19 Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal</p> | <p>122 Spontaneous dissection of the anterior descending artery Francisco Schossler-Loss, Luiz Alcirley-de Almeida, José Andrés Hidalgo-Aranda</p> <p>128 Asymptomatic pulmonary arteriovenous malformations in a woman with Osler-Weber-Rendu syndrome and severe anemia Javier Enrique Fajardo-Rivero, Diego Alejandro Rangel-Rivera, Diego Felipe Sarmiento-Villamizar, Julián Ricardo Zapata-Rozo, Laura Daniela Sierra-Bossa</p> <p>135 Hepatitis due to Epstein-Barr virus Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya, José David Izaguirre, Eduardo Sánchez</p> <p>140 Gastric sarcoidosis Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Paloma Chazarra-Pérez, Jorge Calbo-Maiques, María José Mayol-Belda, Antonio Martínez-Egea, José Miguel Seguí-Ripoll</p> <p>144 Allergic bronchopulmonary aspergillosis Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Rubén Cruz-Pantoja, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano, Daniel Castillo-Castillo, Jessica Rosales-Pérez</p> <p>152 Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with pneumonia due to COVID-19 Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal</p> |
|--|--|

LETTER TO THE EDITOR

- | |
|--|
| <p>157 Dr. Miguel Ángel Garcés De León. Sensation laboratory José Luis Sandoval-Gutiérrez</p> |
|--|

THE INTERNIST'S CORNER

- | |
|---|
| <p>160 La peor parte. Memorias de amor José Luis Sandoval Gutiérrez</p> <p>161 La Fiebre J Enrique Cruz A</p> |
|---|



La Medicina Interna en la nueva era tecnológica y el COVID-19

Internal Medicine in the new technological era and COVID-19.

Nikos Christo Secchi-Nicolás

Los textos sobre Medicina y sobre cómo curar enfermedades son tan antiguos como la humanidad y su interés por mantener la salud. En Egipto, los papiros de Ramesseum (año 1900 aC) ya describían recetas y fórmulas médicas y el papiro Hearst, del año 1550 aC, ya establecía tres grados de pronóstico, similares a los de la Medicina moderna: favorable, dudoso y desfavorable. Así que no pensemos que hemos inventado nada nuevo. Mucho antes de que en la Edad Media aparecieron las primeras escuelas de Medicina, tanto cristianas como árabes y, por tanto, los primeros “profesionales” de la Medicina con estudios universitarios, los especialistas en salud necesitaban estar al tanto de las novedades y avances que se producían en su campo científico. El interés de los profesionales médicos por compartir conocimiento con sus colegas data de tiempos inmemoriales y, sin duda, la invención de la imprenta en el siglo XV no vino más que a facilitar esa difusión de la ciencia: ya no era necesario esperar a que un copista reprodujera un manuscrito para poder colocar el libro en la biblioteca y utilizarlo como obra de consulta. La práctica de la medicina en la actualidad se enfrenta a desafíos sin precedentes en casi todas las culturas y sociedades. Estos desafíos se centran en las crecientes disparidades existentes entre las necesidades legítimas de los pacientes, los recursos disponibles para satisfacer dichas necesidades, la creciente dependencia de las fuerzas del mercado para transformar los sistemas sanitarios y la tentación de los médicos de abandonar su compromiso de velar por el bienestar de los pacientes. Con vistas a mantener la fidelidad del contrato de la medicina con la sociedad en estos tiempos difíciles, creemos que el cuerpo médico debe reafirmar su acatamiento activo de los principios de la profesión, en los que

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

Correspondencia

Nikos Christo Secchi Nicolás
drsecchi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Secchi-Nicolás NC. La Medicina Interna en la nueva era tecnológica y el COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 1-3.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.5178>

no solo se engloba el compromiso personal de velar por el bienestar de los pacientes, sino también los esfuerzos colectivos por mejorar los sistemas de asistencia sanitaria en pro del bienestar de toda la sociedad. La medicina interna es la especialidad médica que se dedica a la atención integral del adulto enfermo. Básicamente su labor es hospitalaria y su trabajo se extiende a la práctica de todas las áreas clínicas de un centro. De esta forma se atiende a un gran número de pacientes de elevada complejidad y también se hacen actividades asistenciales muy diversas que incrementan el valor de la atención de otros equipos intra y extrahospitalarios. En los próximos años los servicios de medicina interna asumirán una mayor carga de trabajo en todos los ámbitos de su actividad asistencial. Se centrará fundamentalmente en las áreas de diagnóstico-tratamiento y manejo de los pacientes más complejos. Y no será exclusivamente en las áreas tradicionales sino también en todos los ámbitos intra y extrahospitalarios. El incremento paralelo de la actividad asistencial y de su complejidad clínica es un reto enorme. Enfrentarlo obliga a los internistas a disponer de los conocimientos y habilidades para la atención integral del paciente, disponer de una estructura de atención adecuada y observar exigentes niveles de calidad. La práctica de la medicina en la actualidad está definitivamente unida a la revolución digital que han supuesto internet y las nuevas técnicas de información y comunicación. La relación médico-paciente se ha transformado en una relación triádica, en la que el ordenador tiene un papel cada vez más presente. Como profesionales de la salud, debemos ser capaces de hacer frente al reto que supone esta transformación, en beneficio propio y del paciente. La evolución de las técnicas de información y comunicación es imparable y siguen produciéndose constantes innovaciones. El uso cada vez mayor de los llamados teléfonos inteligentes o *smartphones* ha hecho eclosionar en muy poco tiempo un

gran número de aplicaciones para móviles (las llamadas *Apps*) en el campo de la salud. Según diversas encuestas, 30 a 70% de los médicos están utilizando teléfonos inteligentes y aplicaciones en su trabajo diario. También las tabletas (*tablets*) del tipo Ipad son cada vez más utilizadas, sobre todo en hospitales. Las técnicas de información y comunicación tienden a mejorar la seguridad del paciente, pero paradójicamente también suponen riesgos. En la próxima década asistiremos a un crecimiento de la información en salud mayor que en toda la historia, lo que obligará a profundizar en las medidas que disminuyan los posibles riesgos, como la adopción de estándares comunes, el desarrollo de mejores y más amigables sistemas de información y un mayor adiestramiento de los usuarios de las nuevas técnicas de información y comunicación. Mientras tanto, como profesionales no debemos olvidar que la esencia de la práctica clínica sigue siendo la interrelación entre médico y paciente. La era de internet nos puede permitir, como hemos visto, seguir profundizando en esta relación, para lograr el objetivo de una medicina cada vez más personalizada.

El COVID-19 fue la enfermedad más importante en el inicio de 2020, por ello, cada sector especializado en la salud debe atender el problema. La Medicina Interna tiene un papel importante en la atención hospitalaria. Tanto la gran presión asistencial que esta pandemia ha supuesto para los hospitales como la heterogénea forma de manifestación de la enfermedad han puesto en evidencia el papel fundamental de la especialidad para el sistema sanitario nacional y han situado a la Medicina Interna como la primera línea en la lucha contra esta pandemia. Esta situación no es nueva para la Medicina Interna porque por su visión integral y sólida formación de sus especialistas le han permitido adaptarse y dar respuesta a los diferentes desafíos y crisis que se han sucedido en



los últimos años. En este sentido, cabe recordar el papel de la Medicina Interna para afrontar en su momento la epidemia del SIDA, una de las grandes pandemias del siglo XX que producía la muerte de 80% de los afectados antes de que dispusiéramos de tratamientos efectivos, pero que se calcula que afecta actualmente a cerca de 40 millones de personas en todo el mundo. Sin embargo, hay que reconocer que mientras que en la epidemia de la infección por el VIH estuvimos solos, en la crisis de SARS-CoV-2 no lo hemos estado, destaca el papel de los

médicos de atención primaria, urgencias, neumología, cuidados intensivos, entre otros, amén del papel fundamental de la enfermería y otros estamentos sanitarios. Dentro de este nivel de atención, al tener un paciente que cumpla con la definición operacional de un caso sospechoso, su atención integral, entre ello el tratamiento, debe proporcionarse en hospitales designados que cuenten con medidas de aislamiento y protección efectivas, donde pueda limitarse al máximo el riesgo de contagio.



Doctor... ¿me voy a morir?*

Doctor... am I going to die?

Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado

A los médicos quienes tratamos personas con enfermedades graves con frecuencia nos preguntan: *Doctor... ¿me voy a morir?* Esta pregunta es relativamente frecuente en la práctica clínica de la hematología, la oncología, nefrología, cardiología, medicina interna y otras especialidades en las que se atienden pacientes muy graves o muy enfermos. Siempre que un paciente nos hace esta pregunta respondemos: “*sí, usted va a morir... y yo también me voy a morir y la persona que lo acompaña también se va a morir*”. Y agregamos: *La pregunta en realidad debiera ser “¿cuándo y cómo me voy a morir?”* y la respuesta podría ser: *“Nadie sabe cuándo se va a morir, pero usted debe entender que mi labor, ahora que usted me ha solicitado ayudarlo en el cuidado de su salud, es mantenerlo vivo el mayor tiempo posible y en las mejores condiciones posibles”*.

La gente piensa equivocadamente que los médicos luchamos en contra de la muerte de los pacientes; la muerte nos alcanzará tarde o temprano a todos. Para nosotros los médicos, la labor es procurarle al paciente que nos favorece con su confianza la supervivencia más larga en las mejores condiciones posibles, y las mejores condiciones posibles incluyen el bienestar físico, económico, moral, familiar, etc.

A lo largo de nuestras vidas como médicos quienes enfrentamos a este tipo de pacientes nos hemos encontrado con médicos que claramente ignoran las ideas expresadas con anterioridad:

- Médicos que se involucran en “encarnizamiento, furor u obstinación terapéutica” ignorando la calidad de vida de los pacientes; este tipo de médicos indican tratamientos que solo prolongan la agonía de las personas; estos individuos se ubican preferentemente en unidades de cuidados intensivos y perjudican las muertes

* La versión en Inglés de este escrito fue publicada en *Medicina Universitaria* 2020.

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Correspondencia

Guillermo J Ruiz Argüelles
gruiz1@clinicaruiz.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Doctor... ¿me voy a morir? Med Int Méx. 2021; 37 (1): 5-7.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.5179>

- dignas. Los hospitales debieran ser sitios para recuperar la salud, no lugares para fallecer.
- b. Médicos que indican tratamientos con fármacos novedosos, casi siempre muy caros; se convierten en los llamados “líderes de opinión” o, aún peor, en expertos en obtener recompensas personales, como apoyo de las compañías farmacéuticas para asistir a reuniones médicas u otras actividades. Estas personas son habitualmente médicos jóvenes que buscan reconocimiento y éxito económico rápido, son expertos en encontrar indicaciones de tratamientos complejos y costosos incluso en casos que no requieren tratamiento alguno.^{1,4} Los gastos desperdiciados en los costos de la atención médica se reconocen cada vez más como una causa de daño a los pacientes y de incremento en los costos de la atención médica. En 2010, el *Institute of Medicine* llamó la atención sobre el problema, sugiriendo que muchos servicios médicos innecesarios son la causa principal del desperdicio en los gastos crecientes de la atención médica en Estados Unidos.⁴ Al decidir prescribir los tratamientos novedosos y cada vez más costosos, se prolonga la vida de los pacientes en días o semanas, a cambio de inducir la llamada “toxicidad financiera” a los pacientes y a sus familias. Este tipo de médicos se ubican en cursos de adiestramiento para conferencistas, los llamados *advisory boards* (grupos de asesores), reuniones de expertos, etc.⁵
- c. Médicos que insisten en internar a los pacientes. Como resultado de las interacciones actuales de los médicos con los hospitales, un gran número de médicos son obligados a internar a pacientes que podrían ser manejados de manera ambulatoria. Son bien conocidos los casos de la relación inversa entre el número de internamientos al hospital de un médico y el costo de la renta de su consultorio. Además de gastos innecesarios para los pacientes, los internamientos incrementan en forma considerable los riesgos de complicaciones nosocomiales, como las infecciones y las caídas. La decisión de admitir a los pacientes al hospital debe siempre tener en cuenta el bienestar integral del paciente y su familia, incluyendo el bienestar económico.⁶ Este tipo de médicos se localizan casi siempre en los hospitales con torres de consultorios adyacentes; se pasean por los servicios de urgencias de los hospitales buscando presas y habitualmente gozan de privilegios en los mismos hospitales.
- d. Médicos que “sobretratan” a los pacientes. El uso de tratamientos excesivos o innecesarios en ciertos grupos de pacientes se considera “sobretratamiento”. De acuerdo con el *National Cancer Institute* de Estados Unidos, el término se refiere al tratamiento del cáncer que se hubiera controlado de manera espontánea o que nunca hubiera causado síntomas. Los prototipos de este tipo de cánceres son los de próstata y de tiroides, que se identifican habitualmente por medio de algún estudio de laboratorio o gabinete y cuyo tratamiento puede conducir a problemas o efectos adversos de los tratamientos que no eran necesarios. Las víctimas de los “sobretratamientos” pueden ser cualquier persona, desde los primeros hasta los últimos días de su vida. En un artículo recientemente publicado por autores japoneses³ se encuentra un ejemplo claro de esta aseveración: Describe las características de hombres añosos con cáncer de próstata y analiza la supervivencia de acuerdo



con el estadio y grado de agresividad del tumor. El análisis de los datos concluye que 58% de los hombres añosos con cáncer de próstata localizado fueron víctimas del "sobretreatamiento".³

Consideramos que decidir la administración de tratamientos o los internamientos de los pacientes siempre debe ser responsabilidad de los médicos, estando conscientes de la relación costo-beneficio de las acciones médicas y considerando siempre el bienestar integral de los pacientes y de sus familias, incluyendo aspectos económicos, morales y familiares,⁷ sin olvidar nunca que cada paciente tiene derecho a una muerte digna.

Si otro tipo de motivos conduce a la toma de decisiones médicas –como los señalados con anterioridad–, los médicos no serán capaces de ofrecer una respuesta adecuada y sincera a la pregunta que intitula este escrito: “Doctor... ¿me voy a morir?... y sí, mi amigo, todos nos vamos a morir...”

REFERENCIAS

1. Cruz-Mora A, Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC, León-Peña A, et al. Up to half of patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in México may not require treatment. *Hematology* 2020; 25: 156-159. doi. 10.1080/16078454.2020.1749473.
2. Murrieta-Álvarez I, Steensma DP, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, et al. Treatment of persons with multiple myeloma in underprivileged circumstances: real-world data from a single institution. *Acta Haematol* 2020; 143 (6): 552-558. doi.10.1159/000505606.
3. Masaoka H, Ito H, Yokomizo A, Eto M, et al. Potential overtreatment among men aged 80 years and older with localized prostate cancer in Japan. *Cancer Sci* 2017; 108: 1673-80. doi. 10.1111/cas.13293.
4. Lyu H, Xu T, Brotman D, Mayer-Blackwell B, et al. Overtreatment in the United States. *PLoS One* 2017; 6: 12:e0181970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181970>.
5. Ruiz-Argüelles GJ. A new breed in the teaching of medicine: paid lecturers, trainers or speakers. *Acta Haematol* 2016; 135: 191-2. <https://doi.org/10.1159/000443199>.
6. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000; 85: 1233.
7. Ruiz-Argüelles GJ. Factors involved in the selection of treatment in patients with hematological malignancies. *Acta Haematol* 2019; 141: 54. doi. 10.1159/000493569.



Aterectomía rotacional en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas de alto riesgo y la aplicabilidad del acceso transradial proximal y distal

Rotational atherectomy in the treatment of high-risk calcified coronary lesions and the applicability of proximal and distal transradial access.

Marco Antonio Alcántara-Meléndez,¹ Héctor Hugo Escutia-Cuevas,¹ Ronald Edgardo Rivas-Gálvez,² Arnoldo Santos Jiménez-Valverde,¹ Álvaro Diego Rentería-Valencia,¹ Antonio Flores-Morgado,¹ Manuel Armando Espinoza-Rueda¹

Resumen

ANTECEDENTES: La aterectomía rotacional es una técnica utilizada en lesiones de coronarias complejas, altamente calcificadas y *stents* infraexpandidos.

OBJETIVO: Comunicar la experiencia inicial de aterectomía rotacional por acceso transradial, aterectomía rotacional-Rotastent y por acceso transradial distal.

MATERIALES Y MÉTODOS: Análisis prospectivo y descriptivo en el que de noviembre 2017 a marzo 2018 se incluyeron pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP), con lesiones únicas o múltiples con calcificación severa, con otras estrategias de modificación no exitosas y donde se realizó aterectomía rotacional. Se hizo un seguimiento clínico 1, 6 y 12 meses posteriores al procedimiento.

RESULTADOS: Se incluyeron 22 pacientes con media de edad de 66.5 años, 86.4% hombres. El 68.2% de los pacientes tenía angina crónica estable. El 50% de los casos fueron por acceso radial y uno por radial distal; los vasos tratados fueron: descendente anterior (40.9%), coronaria derecha (45.4%) y circunfleja (18.2%). En tres casos se realizó ablación rotacional de *stents* infraexpandidos. Un paciente falleció por causa no cardiaca, hubo un hematoma femoral significativo, dos casos de re-ICP por reestenosis y un paciente requirió revascularización quirúrgica urgente.

CONCLUSIONES: La aterectomía rotacional por acceso femoral, transradial proximal y transradial distal en lesiones altamente calcificadas y *stents* subexpandidos ha mostrado seguridad y resultados alentadores a corto y mediano plazos.

PALABRAS CLAVE: Aterectomía rotacional; stent.

Abstract

BACKGROUND: Rotational atherectomy is a technique used in complex highly calcified lesions and under-expanded stents.

OBJECTIVE: To communicate the initial experience of rotational atherectomy by transradial access, rotastent and by distal transradial access.

MATERIALS AND METHODS: Prospective and descriptive analysis done from November 2017 to March 2018. Patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) were included, with single or multiple lesions with severe calcification, with other unsuccessful modification strategies, where rotational atherectomy was performed. Clinical follow-up was done 1, 6 and 12 months after procedure.

¹ Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.

² División de Cardiología Clínica.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

Recibido: 30 de agosto 2019

Aceptado: 24 de noviembre 2019

Correspondencia

Héctor Hugo Escutia Cuevas
perseoyarista@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Alcántara-Meléndez MA, Escutia-Cuevas HH, Rivas-Gálvez RE, Jiménez-Valverde AS, et al. Aterectomía rotacional en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas de alto riesgo y la aplicabilidad del acceso transradial proximal y distal. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 9-15.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3473>

RESULTS: Twenty-two patients were included with mean age of 66.5 years, 86.4% men; 68.2% of the patients presented with chronic stable angina; 50% of the cases were done by transradial access and one by distal radial; the treated vessels were: anterior descendant (40.9%), right coronary (45.4%) and circumflex (18.2%). In three cases rotational ablation of under-expanded stents was performed. Complications: one patient died due to a non-cardiac cause, a significant femoral hematoma, two cases of re-PCI due to restenosis, one patient required urgent surgical revascularization.

CONCLUSIONS: Rotational atherectomy by femoral access, proximal transradial and distal transradial in highly calcified lesions and underexpant stents has shown safety and encouraging results in the short and medium term.

KEYWORDS: Rotational atherectomy; Stent.

ANTECEDENTES

La aterectomía rotacional es una técnica para el tratamiento endovascular contra la enfermedad aterosclerótica obstructiva. La aterectomía rotacional genera una ganancia del lumen mediante la eliminación física de placa calcificada y reducción de la rigidez de la placa, facilitando la dilatación de la misma. El rotablator disponible comercialmente extirpa la placa con una oliva elíptica incrustada con diamantes, girada a altas velocidades por un eje helicoidal, que avanza gradualmente a través de una guía.¹ El interés en la aterectomía rotacional ha aumentado en la última década como consecuencia de más estenosis coronarias complejas y calcificadas.² A finales del decenio de 1980, para aumentar la eficacia de la angioplastia con balón, algunos dispositivos intravasculares se diseñaron con el fin de reducir la placa aterosclerótica y aumentar la probabilidad de obtener una luz más grande, de acuerdo con el concepto de "mayor es mejor".³

El avenimiento de los *stents* liberadores de fármacos, que disminuyó significativamente la tasa de reestenosis, así como el perfeccionamiento de las técnicas y olivas, llevó al reposicionamiento de la aterectomía rotacional como técnica

coadyuvante en la preparación de lesiones densamente calcificadas, y a la entrega y expansión del *stent*.²

El volumen de pacientes sometidos a aterectomía rotacional ha variado ampliamente durante estas últimas dos décadas: de 0.6 a 8.2% del total de centros que realizan intervención coronaria percutánea adoptan esta estrategia, incluso después del avenimiento de los *stents* liberadores de fármacos (DES); de los registros internacionales es evidente que poco menos de 1% de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea son tratados con aterectomía rotacional anualmente.³

La aterectomía rotacional ha tenido un avance en ciertos ámbitos, por ejemplo, su utilización en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST), donde la aterectomía rotacional tiene éxito de procedimiento similar y perfil de seguridad en comparación con pacientes con angina crónica estable. La mayor tasa de eventos cardíacos adversos en el seguimiento en pacientes con IAMNST sometidos a aterectomía rotacional es comparable con una población combinada de pacientes con IAMNST sin aterectomía rotacional.⁴ A pesar de que también se ha utilizado en pacientes con



occlusiones totales crónicas (OTC) y lesiones no OTC calcificadas,⁵ otro de los usos que se han reportado de la aterectomía rotacional es en casos de subexpansión del stent.⁶

Hasta el momento, son pocas las experiencias en esta técnica reportadas en América Latina^{7,8} y en México,^{9,10} por lo que el objetivo de este estudio es comunicar la experiencia inicial de aterectomía rotacional por acceso transradial, aterectomía rotacional-Rotastent y por acceso transradial distal.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio observacional y prospectivo efectuado de noviembre de 2017 a marzo de 2018 en pacientes sometidos a intervencionismo coronario con aterectomía rotacional de alto riesgo y alta complejidad técnica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes consecutivos con media de edad de 66.5 años, 86.4% del género masculino, sometidos a intervencionismo coronario con aterectomía rotacional, cantidad que representa 0.2% de los procedimientos de intervencionismo coronario realizados en este lapso en nuestro centro. El 68.2% de los pacientes tenía angina crónica estable, 22.7% angina inestable y solo 59% tenía una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo > 50% al momento del procedimiento. **Cuadro 1**

La aterectomía rotacional se logró con un equipo Rotablator (*Boston Scientific-Scimed Corporation, Natick, Massachusetts*), equipado con una oliva recubierta con diamante que elimina la placa mediante la abrasión del material aterosclerótico. La oliva y el eje de accionamiento se mueven libremente sobre una guía central coaxial RotaWire. La técnica

usada fue la de avance lento de la oliva, con un movimiento de picoteo hacia adelante y atrás, tiempos de ejecución cortos (15-20 segundos) a velocidad baja (140,000-160,000 rpm), evitando cualquier caída significativa (5000 rpm) con base en la velocidad inicial, en los casos de aterectomía rotacional-Rotastent se elevó la velocidad en 10% (150,000-170,000 rpm) y los tiempos de ejecución se alargaron hasta 30 segundos, logrando el éxito con estas medidas en el 100% de los procedimientos. El 50% de los casos se realizaron por acceso radial y un caso por acceso radial distal. Los casos radiales se eligieron con base en el análisis ultrasonográfico y por Doppler color previo, con medición del diámetro y flujo de la arteria radial proximal y distal, y con la condición de que llegaran a requerir olivas de 1.25, 1.5 o 1.75 mm, capaces de ser utilizadas en un introductor radial hidrofílico *Glidesheath Slender 7 en 6 French* (*Terumo Interventional Systems, Somerset, Nueva Jersey, Estados Unidos*). En caso de requerirse olivas de 2.00 mm se utilizó un sistema 8 French, y el acceso utilizado preferente fue el femoral, solo un caso se realizó con técnica *sheathless* transradial con un sistema 8 French. Los pacientes que tuvieran contraindicaciones en el acceso radial o que mostraran complicaciones en el acceso eran migrados al acceso femoral.

Los vasos tratados fueron: la arteria descendente anterior (40.9%), la coronaria derecha (45.4%) y la arteria circunfleja (18.2%). En tres casos se realizó ablación rotacional de *stents* infraexpandidos (AR- Rotastent). Se usaron olivas con medidas que iban de 1.25 a 2.00 mm. En un caso se usó un *stent* metálico desnudo debido a la contraindicación de doble antiagregación por larga temporada por alto riesgo de sangrado, en el resto de pacientes se implantaron *stents* de cromo-cobalto con polímero bioabsorbible liberador de Everolimus (*Synergy, Boston Scientific-Scimed Corporation, Natick, Massachusetts, Estados Unidos*). **Cuadro 1**

Cuadro 1. Características demográficas y variables del procedimiento (n = 22) (continúa en la siguiente columna)

| | |
|--|----------------|
| Edad | 66.5 (64-68.7) |
| 51 a 60 años | 4 (18.2) |
| 61 a 70 años | 14 (63.4) |
| 71 a 80 años | 4 (18.2) |
| Sexo | |
| Masculino | 19 (86.4) |
| Femenino | 3 (13.6) |
| Comorbilidades | |
| Diabetes mellitus 2 | 16 (72.7) |
| Hipertensión arterial | 21 (95.4) |
| Dislipidemia | 15 (68.2) |
| Tabaquismo | 11 (50) |
| Insuficiencia cardiaca | 9 (40.9) |
| Infarto agudo de miocardio previo | 15 (68.2) |
| Revascularización previa | |
| Intervención coronaria percutánea previa | 18 (81.8) |
| Cirugía de bypass coronario previa | 5 (22.7) |
| Presentación clínica | |
| Angina inestable | 5 (22.7) |
| Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST | 0 |
| Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST | 2 (9.1) |
| Angina estable | 15 (68.2) |
| Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo | |
| ≤ 30% | 1 (4.6) |
| 31-50% | 8 (36.4) |
| > 50% | 13 (59) |
| Acceso vascular | |
| Femoral | 10 (45.4) |
| Radial | 11 (50) |
| Radial distal | 1 (4.6) |
| Arteria tratada | |
| Descendente anterior | 9 (40.9) |
| Circunfleja | 4 (18.2) |
| Coronaria derecha | 10 (45.4) |
| Tipo de lesión tratada | |
| Ostrial | 6 (27.3) |

Cuadro 1. Características demográficas y variables del procedimiento (n = 22) (continuación)

| | |
|---|---------------|
| Bifurcación | 1 (4.6) |
| Oclusión total crónica | 5 (22.7) |
| Excéntrica | 4 (18.2) |
| Longitud > 20 mm | 8 (36.4) |
| Rota-Stent | 3 (13.6) |
| Tamaño de oliva usada | |
| 1.25 | 13 (59) |
| 1.5 | 13 (59) |
| 1.75 | 9 (40.9) |
| 2.00 | 2 (9.1) |
| Número de stents implantados por paciente | |
| 1 | 5 (22.7) |
| 2 | 9 (40.9) |
| 3 | 4 (18.2) |
| ≥ 4 | 4 (18.2) |
| Complicaciones asociadas | |
| Perforación coronaria | 1 (4.6) |
| No-reflow | 3 () |
| Tipos de stents utilizados (n = 52) | |
| Liberador de fármaco | 51 (98) |
| Metal desnudo | 1 (2) |
| Dimensiones de los stents implantados (mm) | |
| Diámetro medio | 3.1 (2.9-3.8) |
| Longitud media | 31 (26-33) |

Las variables cualitativas se expresaron como n (%), mientras que las variables cuantitativas se expresaron como P50 (P25-P75).

Seguimiento

Se realizó seguimiento clínico a los 30 días, 6 y 12 meses después del procedimiento. Entre las complicaciones intrahospitalarias destacaron: un paciente falleció por neumonía intrahospitalaria 10 días después del procedimiento, considerándose muerte no cardiaca; un caso de infarto de miocardio secundario a la angioplastia, no asociado con el vaso tratado; asimismo,



se observaron dos casos de hematoma femoral mayores de 5 cm de diámetro, en los que no se requirió transfusión sanguínea y no se observó afectación vascular inmediata ni en el seguimiento posterior. A los seis meses de seguimiento se requirió reintervención coronaria percutánea en dos pacientes por infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, teniendo como hallazgo la existencia de reestenosis intra-stent en ambos casos, mismos que se trataron con técnica de *stent-in-stent*. A 12 meses de seguimiento un paciente requirió revascularización quirúrgica urgente en el contexto de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y choque cardiogénico asociado, así como la colocación de un puente arterial en la arteria obtusa marginal rama de la arteria circunfleja, previamente tratada por intervencionismo coronario y aterectomía rotacional, con adecuada evolución posquirúrgica y continuando seguimiento ambulatorio en nuestro centro. **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

En la actualidad son cada vez más comunes los reportes de los resultados obtenidos con el uso de aterectomía rotacional seguida de implantes de *stents* liberadores de fármaco en lesiones den-

samente calcificadas, cuestión que ha cambiado desde hace pocos años a la fecha, porque la mayor parte de las publicaciones versaba sobre la utilización de la aterectomía rotacional con implantes metálicos desnudos en gran parte de los estudios realizados en el decenio de 1990 y cuyos resultados angiográficos fueron satisfactorios aun cuando la tasa de reestenosis era elevada.¹¹ Con la llegada de los *stents* liberadores de fármaco (DES) surgieron estudios prospectivos comparativos para evaluar el desempeño de la aterectomía rotacional con *stents* liberadores de fármaco, en los que, incluso en lesiones técnicamente complejas, las tasas de eventos cardíacos mayores adversos y de revascularización de la lesión inicialmente tratada en el conjunto de los estudios fueron significativamente inferiores.¹² En cuanto a la aterectomía rotacional por acceso transradial, es mucha la evidencia actual existente en cuanto a su aplicabilidad y desempeño, mostrando menor tasa de complicaciones en el sitio de acceso con la misma mortalidad y similar tasa de eventos cardiovasculares a mediano plazo;¹³ éstos fueron los motivos por los que en nuestro centro el acceso transradial es el preferente de haber factibilidad anatómica. El acceso transradial distal aún no se ha evaluado en cuanto a desenlaces en el contexto de atere-

Cuadro 2. Desenlaces y seguimiento clínico

| | Un mes (n = 22) | Seis meses | Doce meses |
|---|-----------------|------------|------------|
| Mejoría clínica | 20 (91) | 18 (82) | 16 (73) |
| Complicación intrahospitalaria | 2 (9) | - | - |
| Muerte cardíaca | 0 | 0 | 0 |
| Muerte no cardíaca | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (4.5) |
| Infarto de miocardio | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (4.5) |
| Revascularización quirúrgica urgente | 0 | 0 | 1 (4.5) |
| Re-ICP | 0 | 2 (9) | 2 (9) |
| TLR/TVR | 0 | 2 (9) | 3 (13.5) |
| Isquemia/hemorragia por acceso vascular | 2 (9) | 2 (9) | 2 (9) |

Las variables categóricas se presentan como n (%). Se muestran las cifras acumuladas en los seguimientos.

Re-ICP: reintervención coronaria percutánea; TLR: revascularización de lesión diana; TVR: revascularización de vaso diana.

tomía rotacional; mostramos aquí un caso, que cursó sin complicaciones, siendo ya catalogado como un acceso útil y ampliamente utilizado para intervencionismo coronario complejo en nuestro centro. **Figura 1A y B**

En lo que respecta a la aterectomía rotacional por medio de técnica *sheathless* transradial, son pocos los centros de América Latina que cuentan con dispositivos *ex profeso* disponibles, en México aún no se cuenta con tales dispositivos, por lo que se ha adaptado una técnica híbrida, ya depurada en otros contextos de intervencionismo coronario complejo,¹⁴ en la que a través de *balloon assisted tracking* (BAT) se logra avanzar

un catéter guía 8-Fr externo y por el mismo se navegan olivas de mayor diámetro, sin complicaciones técnicas y sin complicaciones observadas en los sitios de acceso. **Figura 1C**

En los últimos cinco años se han reportado diferentes experiencias en todo el mundo del uso *off-label* del rotablator para lograr la aterectomía rotacional-Rotastent, teniendo ya reportes en América Latina;^{7,15} hasta el momento solo ha habido reportes de casos y ninguna experiencia a gran escala. **Figura 1D-F**

En esta serie de pacientes la utilización de DES en aterectomía rotacional por acceso femoral,

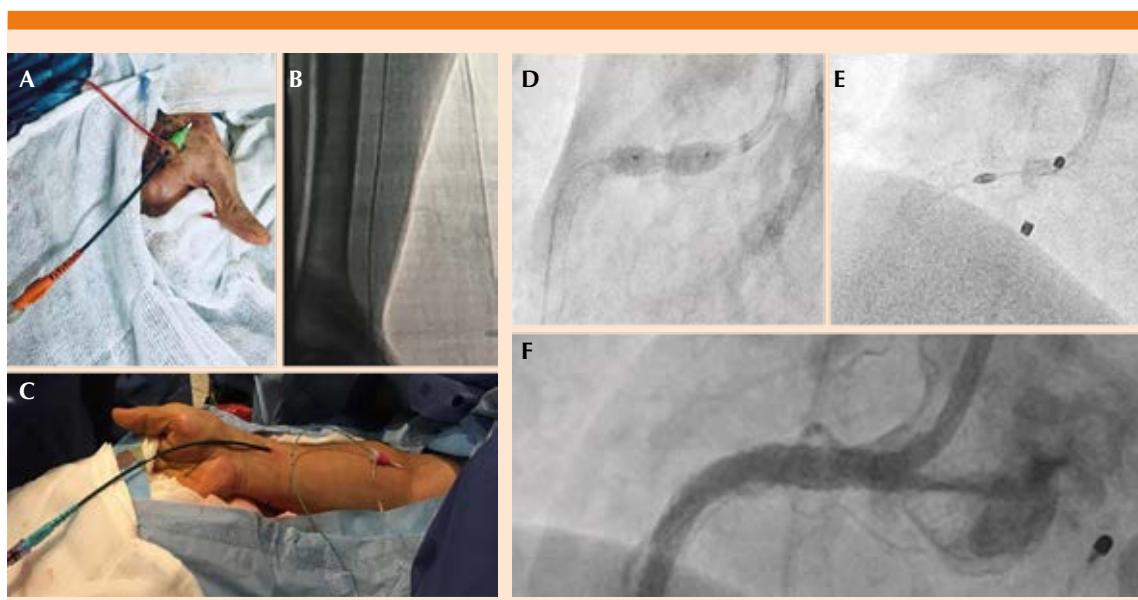


Figura 1. Utilidad del acceso transradial en la ablación rotacional (AR). **A.** Acceso transradial distal derecho con colocación de introductor radial hidrofílico de 10 cm *Glidesheath Slender 7* en 6 Fr (*Terumo Interventional Systems, Somerset, Nuevo Jersey, Estados Unidos*) a nivel de la tabaquera anatómica y con catéter guía 7 Fr, que se avanza a través de éste para realizar ablación rotacional con olivas de 1.25-1.75 mm. **B.** Control angiográfico corroborando el adecuado avance de la guía hidrofílica 0.019'' por la arteria radial. **C.** Técnica *sheathless* transradial proximal modificada con utilización de catéter guía 8 Fr externo con el fin de realizar ablación rotacional con olivas ≥ 2.00 mm. Caso AR-Rotastent: **D.** Se muestra subexpansión de *stent* fármaco-activo implantado en el segmento ostial de la coronaria derecha, con calcificación severa en el segmento de implantación, sin expansión a pesar de insuflación de balones no compliantes de manera secuencial. **E.** Se procede a AR-Rotastent con oliva de 1.75 durante tres minutos. **F.** Posterior implante de *stent* fármaco-activo 4.5 x 24 mm y adecuado resultado angiográfico, sin trombo, disección o perforación, flujo distal normal.



transradial proximal y transradial distal en lesiones altamente calcificadas, así como de *stents* subexpandidos ha mostrado adecuada reproducibilidad y resultados alentadores a corto y mediano plazos, siendo trascendental el registro de la experiencia a largo plazo y la generación de estudios prospectivos en nuestro país y en América Latina para realizar conclusiones en este tema en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Matthew I, Annapoorna S, Samin K. Current status of rotational atherectomy. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7 (4): 345-53. doi. 10.1016/j.jcin.2013.12.196.
2. Barbato E, Carrier D, Dardas P. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention* 2015; 11: 30-6. doi. 10.4244/EIJV111A6.
3. Zimarino M, Corcos T, Bramucci E. Rotational atherectomy: A “survivor” in the drug-eluting stent era. *Cardiovas Revasc Med* 2012; 13: 185-92. doi. 10.1016/j.carrev.2012.03.002.
4. Iannaccone M, Piazza F, Bocuzzi GG, D’Ascenzo F, et al. rotational atherectomy in acute coronary syndrome: early and midterm outcomes from a multicentre registry. *EuroIntervention* 2016; 12 (12): 1457-64. doi. 10.4244/EIJ-D-15-00485.
5. Brinkmann C, Eitan A, Schwencke C, Mathey DG, et al. Rotational atherectomy in CTO lesions: Too risk? Outcome of rotational atherectomy in CTO-lesions compared to non-CTO-lesions. *Eurointervention* 2018; pii: EIJ-D-18-00393. doi. 10.4244/EIJ-D-18-00393.
6. Tomey MI, Sharma SK. Interventional options for coronary artery calcification. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 12. doi. 10.1007/s11886-015-0691-8.
7. Séñior J, Tamayo N, Rodríguez A, Fernández A. Aterectomía rotacional para manejo de expansión inadecuada de stent (stentablation). *Rev Colomb Cardiol* 2017; 24 (6):625. doi. 10.1016/j.rccar.2016.08.010.
8. Melo PH, Falcão BA, Bezerra CG, Pinton FA, et al. Rotational atherectomy in arteries with extreme calcification or previous failed dilation: technical aspects and late outcomes after percutaneous coronary intervention. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2015; 23 (1): 38-41. doi. 10.1016/j.rbc.2015.01.003.
9. Villavicencio R, Uribe J, Barragán O, Lupi E. Aterectomía rotacional con implante de stent liberador de fármaco. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2015; 60 (3): 221-7.
10. Clavellina JM, Varela M. Aterectomía coronaria por rotatablación en un caso de alto riesgo. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2000; 45 (1): 41-4.
11. Dill T, Dietz U, Hamm CW, Küchler R, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000; 21: 1759-66. doi. 10.1053/euhj.2000.2242.
12. Mangiacapra F, Heyndrick GR, Puymiar E, Peace AJ, et al. Comparison of drug-eluting versus bare-metal stents after rotational atherectomy for the treatment of calcified coronary lesions. *Int J Cardiol* 2012; 154 (3): 373-6. doi. 10.1111/j.1540-8183.2007.00243.
13. Khan A, Panchal H, Zaidi S, Papireddy M, et al. Safety and efficacy of radial versus femoral access for rotational atherectomy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2018. doi. 10.1016/j.carrev.2018.06.006.
14. Mamas MA, Fath-Ordoubadi F, Fraser DG. Atraumatic complex transradial intervention using large bore sheathless guide catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72 (3): 357-364. doi. 10.1002/ccd.21637.
15. Whiteside HL, Nagabandi A, Kapoor D. Safety and efficacy of stentablation with rotational atherectomy for the management of underexpanded and undilatable coronary stents. *Cardiovasc Revasc Med* 2019. doi. 10.1016/j.carrev.2019.01.013.



Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)

Polyuria-polydipsia syndrome: from clinic to diagnosis (trial of water deprivation test).

Erick Magdiel Ramírez-Rayón,¹ Diana Fabiola López-Velázquez,² Marco Antonio Adame-Aguilera,³ Francisco Javier García-Jiménez,¹ José Francisco Guadarrama-Quintana,¹ José Manuel Blancas-Cervantes¹

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba de privación de agua en una serie de pacientes con síndrome poliuria-polidipsia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo de una serie de casos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Acapulco de la Secretaría de Salud, en un periodo de 4 años. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de poliuria-polidipsia a su ingreso. Se excluyeron causas secundarias de síndrome de poliuria-polidipsia.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes con síndrome poliuria-polidipsia; se excluyeron dos por diagnóstico integrado de síndrome poliúrico secundario a traumatismo craneoencefálico. A los 7 pacientes restantes (2 del sexo masculino y 5 del femenino, con intervalo de edad de 18 a 47 años y una edad promedio de 33 años) se aplicó la prueba de privación. El tiempo de inicio del padecimiento varió entre 1 y 14 meses. El volumen de la ingesta de líquidos promedio fue de 8 a 12 litros al día. La duración media de la prueba de privación de agua fue de 5 horas con intervalo de 5 a 6 horas. Durante la prueba de privación de agua dos pacientes mostraron incremento de la osmolaridad urinaria a las pocas horas de iniciada la prueba, con disminución de volúmenes urinarios, con lo que se estableció el diagnóstico de poliuria-polidipsia.

CONCLUSIÓN: Durante décadas, el diagnóstico diferencial del síndrome poliuria-polidipsia se ha basado en la prueba de privación de agua que continúa siendo una herramienta indispensable para establecer el diagnóstico, así como para ofrecer el tratamiento apropiado para el paciente.

PALABRAS CLAVE: Síndrome poliuria-polidipsia; prueba de privación de agua; diabetes insípida.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the performance of water deprivation test in a series of patients with polyuria-polydipsia syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive observational study of a series of cases in the internal medicine department of a public general hospital in Acapulco in a period of four years. All patients diagnosed with polyuria-polydipsia syndrome upon admission were included. Secondary causes of polyuria-polydipsia syndrome were excluded.

RESULTS: Nine patients with polyuria-polydipsia syndrome were found; two were excluded because of a diagnosis of polyuric syndrome secondary to a traumatic brain injury. To the remaining 7 patients (2 males and 5 females, in an age range of 18 to 47 years, and an average of 33 years) it was applied water deprivation test. The time of onset of the disease ranged from 1 to 14 months. The volume of fluid intake was between 8 to 12 liters per day. The average duration of the water deprivation test was

¹ Internista.

² Residente de Medicina interna.

³ Endocrinólogo.

Hospital General de Acapulco, Acapulco de Juárez, Guerrero, México.

Recibido: 1 de octubre 2019

Aceptado: 26 de mayo 2020

Correspondencia

Erick Magdiel Ramírez Rayón
erick_ok1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Rayón EM, López-Velázquez DF, Adame-Aguilera MA, García-Jiménez FJ, et al. Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua). Med Int Méx. 2021; 37 (1): 16-24.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3556>



5 hours with a range of 5 to 6 hours. During the water deprivation test, two patients presented an increase in urinary osmolarity within a few hours of starting the test, further a decrease in urinary volumes, in these cases diagnosis of polyuria-polydipsia was integrated.

CONCLUSION: For decades, the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome has been based on water deprivation test which continues to be an indispensable tool to establish the diagnosis, as well as offering appropriate treatment for patients.

KEYWORDS: Polydipsia-polyuria syndrome; Water deprivation test; Diabetes insipidus.

ANTECEDENTES

La homeostasia del agua corporal es modulada por múltiples mecanismos fisiológicos, la ingesta de agua dependiente de la sed y su excreción urinaria se regulan por la acción de la hormona arginina vasopresina (AVP) a la que también se le conoce como hormona antidiurética. En ausencia de ésta, el túbulo colector renal, responsable de la absorción de hasta 99% del agua,¹ es impermeable a la difusión de ésta, lo que da lugar a la diuresis con menor concentración de solutos, con osmolaridades urinarias que pueden ser menores de 100 mOsm/kg. En presencia de la hormona arginina vasopresina se permite el paso del agua libre de solutos y la orina puede alcanzar osmolaridades superiores a 1000 mOsm/kg.²

El síndrome de poliuria-polidipsia puede manifestarse en situaciones donde existen trastornos orgánicos y funcionales; también puede ser secundario a la administración de fármacos y al incremento de sustancias osmóticamente activas en el espacio intravascular, por lo que son muchos los aspectos a considerar cuando se realiza el abordaje de un paciente con síndrome de poliuria-polidipsia. Las afecciones que comprende el síndrome de poliuria-polidipsia son:

diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, polidipsia primaria y diabetes insípida gestacional. El tipo más común es la diabetes insípida central, que, con base en la severidad del cuadro, puede ser completa o parcial; es causada por la secreción alterada de AVP, puede ocurrir por un defecto genético o adquirido de la neurohipófisis.^{3,4} De la misma manera, la diabetes insípida nefrogénica, con base en su severidad, puede ser completa o parcial; es causada por disminución de la sensibilidad del riñón al efecto antidiurético de la AVP asociado con un defecto adquirido o genético en los mecanismos renales para concentrar la orina.⁵ La polidipsia primaria es originada por la supresión de la secreción de AVP por la ingesta excesiva de líquidos; se divide en dos subcategorías: dipsonérgica, en la que la polidipsia parece deberse a sed anormal y psicogénica en el que la polidipsia parece ser debido a diversas anomalías cognitivas⁶ y se asocia con trastornos psiquiátricos.¹ La diabetes insípida gestacional típicamente se manifiesta durante el segundo y tercer trimestres del embarazo y es causada por la producción de vasopresinasa en la placenta, enzima que ocasiona la degradación de AVP plasmática.¹ Discriminar correctamente estas afecciones es necesario, debido a que el tratamiento inadecuado puede conducir a complicaciones ya que

al tratarse de un trastorno en la regulación del balance de líquidos y electrólitos puede generar cambios de osmolaridad tan significativos que pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente;⁵ la severidad de los signos neurológicos está estrechamente relacionada con el grado de hipertonicidad plasmática, que abarca desde irritabilidad hasta desorientación, convulsiones y coma.^{2,5}

La diabetes insípida puede ocasionar un síndrome clínico de poliuria y polidipsia, esta afección es resultante de la alteración corporal de agua debido a deficiencia en la secreción de AVP por falta de su efecto en el túbulito colector renal. El defecto primario es la poliuria, que conduce a polidipsia compensatoria. Se sospecha su diagnóstico en todo paciente en quien, en ausencia de causas comunes de poliuria, como hipercalcemia, hiperglucemias, administración de fármacos o en tratamiento de la obstrucción aguda de las vías urinarias, existan volúmenes urinarios superiores a 40 mL/kg de peso y osmolaridad urinaria menor a 300 mOsm/kg.⁷

Para el abordaje diagnóstico de los síndromes de poliuria-polidipsia la prueba de privación de agua (PPA) es primordial, pues los cambios característicos en la osmolaridad urinaria proporcionan datos que ayudan al diagnóstico diferencial entre diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria. Sin embargo, la interpretación de este examen a menudo es un reto, especialmente para la distinción entre polidipsia primaria de formas parciales de diabetes insípida, debido a que la capacidad máxima de concentración a menudo está deteriorada a causa del aumento del gradiente de lavado renal de sodio.² En tal caso es necesario considerar otras herramientas para el diagnóstico definitivo, como la determinación de concentración de AVP y copeptina séricos. La determinación de estas últimas antes y después de la prueba de privación de agua se ha recomen-

dado para mejorar la clasificación de pacientes y evaluar la función de la neurohipófisis.⁸ La copeptina es precursora de la AVP y es secretada junto a ésta por la neurohipófisis. Sin embargo, a pesar de ser recomendada como herramienta en el diagnóstico diferencial de diabetes insípida aún se dispone de datos limitados.^{2,6,9} La AVP plasmática debe ser inadecuadamente baja en diabetes insípida central y elevada en diabetes insípida nefrogénica, lo que refleja una acción ineficiente de la AVP. Por lo general, 80 a 90% de las neuronas magnocelulares en el hipotálamo necesitan ser dañadas antes de que surjan síntomas de diabetes insípida de origen central.²

Figura 1

Interpretación de la prueba de privación de agua

En sujetos sanos, la privación de agua hace que la osmolaridad plasmática aumente. Cuando se rebasa un umbral de entre 280 y 290 mOsm/kg, se libera AVP a la circulación, que, a nivel del túbulito colector del riñón, se une al receptor de vasopresina tipo 2 y esto es seguido por la expresión de los canales de acuaporina tipo 2 que permiten el paso de agua, lo que restaura la osmolaridad sérica. Al limitarse la cantidad de agua que se excreta por la orina hay aumento de la osmolaridad urinaria, que puede alcanzar un máximo de 1000-1200 mOsm/kg. En diabetes insípida, la poliuria continúa a pesar de la privación de agua, con dilución de orina en presencia de osmolaridad plasmática alta (**Cuadro 1**). Cuando se realiza una prueba de privación de agua en sospecha de diabetes insípida puede complementarse la prueba administrando un análogo AVP, como el acetato de desmopresina para ayudar a la diferenciación entre diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica.⁶

El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba de privación de agua en una serie de pacientes con síndrome

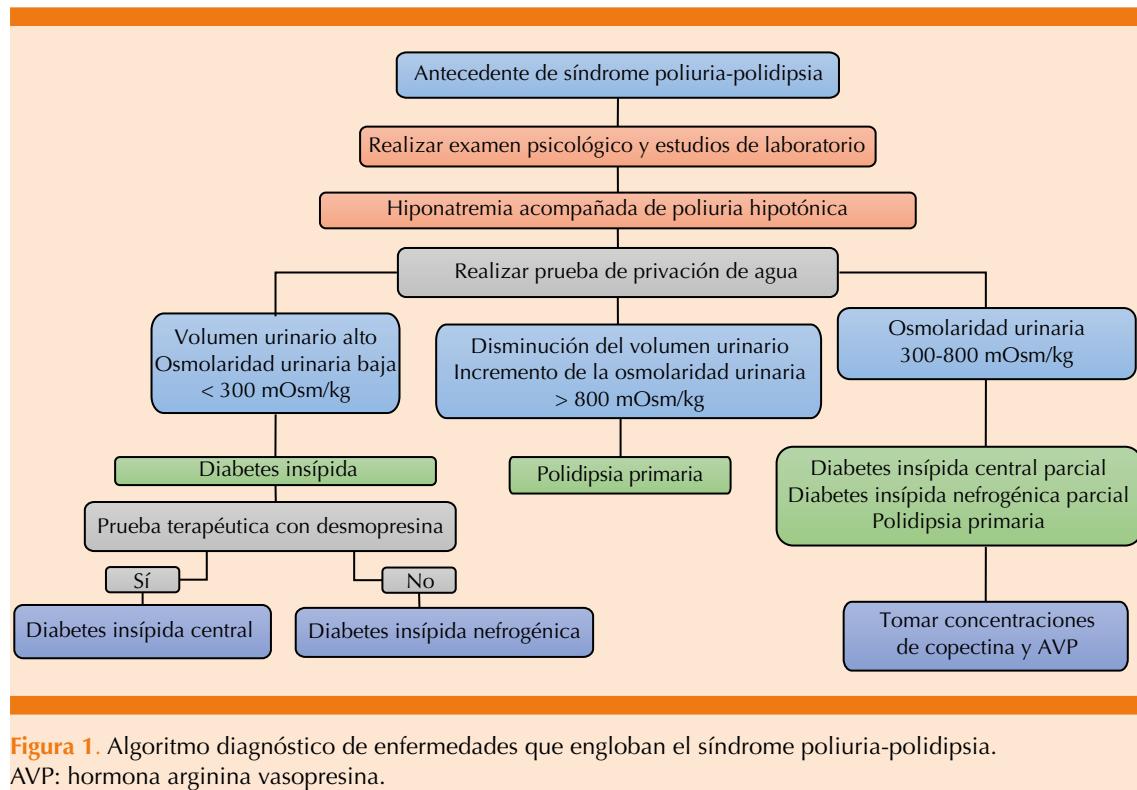


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de enfermedades que engloban el síndrome poliuria-polidipsia.
AVP: hormona arginina vasopresina.

Cuadro 1. Nivel de osmolaridad urinaria. Interpretación de la prueba de privación de agua: protocolos de publicación previos¹⁰

| Osmolaridad urinaria antes de la prueba (mOsmol/kg) | Osmolaridad urinaria posterior a la aplicación de desmopresina (mOsmol/kg) | Diagnósticos posibles |
|---|--|--|
| < 300 | > 750 | Diabetes insípida central |
| < 300 | < 300 | Diabetes insípida nefrogénica |
| > 750 | > 750 | Polidipsia primaria |
| 300-750 | < 750 | Diabetes insípida central parcial, diabetes insípida nefrogénica parcial y polidipsia primaria |

poliuria-polidipsia en el Hospital General de Acapulco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una serie de casos, efectuado de febrero de 2015 a febrero de 2019 en pacientes del Hospital General de Acapulco perteneciente a la Secretaría de Salud en quienes se estableció

diagnóstico inicial de síndrome de poliuria-polidipsia, sospechado en los pacientes que tuvieron diuresis mayor de 3.5 L/día o equivalente a 40-50 mL/kg/día con osmolalidad urinaria calculada menor a 300 mOsmol/kg. Además, se consideraron los siguientes criterios para su inclusión: edad mayor de 18 años, antecedente de poliuria y polidipsia durante un mes previo al ingreso hospitalario. Se consideraron los siguientes criterios para exclusión del estudio: diuresis

osmótica debido a hiperglucemia, hipercalcemia o a la administración de fármacos (**Cuadro 2**), pacientes embarazadas, con enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia cardíaca y traumatismo craneoencefálico.

Antes de la aplicación de la prueba se cuantificó el total de líquidos ingeridos, el volumen urinario sin restricción del aporte de agua y se registraron los siguientes datos basales: peso, glucosa plasmática, densidad urinaria, osmolaridad urinaria calculada, sodio y osmolaridad plasmáticos.

La prueba de privación de agua inició partir de las 08:00 horas, durante la misma se realizó un registro horario de la presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y diuresis horaria. Se determinaron las concentraciones séricas de sodio para el cálculo de la osmolaridad plasmática, así como muestras de orina para determinar la osmolaridad urinaria. No se estableció tiempo de duración para la prueba. La prueba de privación de agua se interrumpió al cumplirse cualquiera de los siguientes criterios: 1. Osmolaridad urinaria $\geq 800 \text{ mOsmol/kg}$. 2. Pérdida de peso superior a 5% respecto al valor basal. 3. Osmolaridad plasmática $\geq 300 \text{ mOsmol/kg}$. 4. Sodio plasmático mayor de 155 mEq/L. 5. Deterioro clínico del estado neurológico o hemodinámico en los participantes. Con base en los resultados se aplicó prueba diagnóstica con desmopresina en todos los casos sospechosos de diabetes insípida. Se evaluó la respuesta al fármaco mediante la medición de osmolaridad urinaria antes y una hora después de la aplicación.

Se realizó un análisis de los resultados durante la prueba de privación de agua, considerando

características adicionales, como los antecedentes patológicos del paciente, existencia de enfermedad psiquiátrica, antecedentes familiares y datos clínicos adicionales, para normar la conducta del abordaje diagnóstico. Se solicitó estudio de resonancia magnética de cráneo en los casos en los que se consideró posibilidad de diabetes insípida central. Finalmente, se realizó un análisis comparativo de las características clínicas y bioquímicas del comportamiento evolutivo de los pacientes durante la prueba de privación de agua para determinar los diagnósticos finales.

RESULTADOS

Se encontraron nueve pacientes, de los que se excluyeron dos por diagnóstico integrado de síndrome poliúrico secundario a traumatismo craneoencefálico. Aplicamos a los siete pacientes restantes la prueba de privación de agua adaptada por Miller, de los que dos eran del género masculino y cinco del femenino, con intervalo de edad de 18 a 47 años, con edad promedio de 33 años. Todos los pacientes integrados al estudio negaron antecedentes de comorbilidades. El tiempo de inicio del padecimiento varió entre 1 y 14 meses. En 6 de los pacientes los únicos síntomas eran poliuria y polidipsia, solo una paciente refirió, además, cefalea intensa holocraneana punzante que remitía parcialmente con la ingesta de agua. El volumen de la ingesta de líquidos promedio fue de 8 a 12 litros al día. Previo a la prueba de privación de agua todos los pacientes mantenían cifras basales de osmolaridad sérica dentro de rangos fisiológicos (275-295 mmol/kg). Los datos comparativos obtenidos de cada paciente antes y

Cuadro 2. Medicamentos asociados con síndrome poliuria-polidipsia^{1,9,11,12}

| | |
|-------------------------------|---|
| Diabetes insípida nefrogénica | Litio, ofloxacino, demeclociclina, anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, cidofovir, fosfarnet, ifosfamida, antipsicóticos, antidepresivos, corticoesteroides |
| Polidipsia primaria | Antipsicóticos, anticonvulsivos, carbamacepina, tiazidas, clorpropramida |



después de la prueba de privación de agua están registrados en el **Cuadro 3**.

La duración media de la prueba de privación de agua (PPA) fue de 5 horas con un intervalo de 5 a 6 horas. Durante la PPA dos pacientes mostraron incremento de la osmolaridad urinaria a las pocas horas de iniciada, llegando a cifras que superaron 300 mOsm/kg, además, se encontró descenso significativo del volumen urinario respecto al basal (**Figura 2**), en promedio, en estos pacientes se obtuvo un volumen urinario de 328.5 mL durante la prueba. En estos casos se designó un diagnóstico sumamente sospechoso de poliuria-polidipsia. Los restantes 5 pacientes continuaron con la prueba hasta su término, cuando la osmolalidad plasmática su-

peró 300 mOsmol/kg ($n = 4$). En un caso hubo pérdida mayor de 5% de peso corporal. Durante el tiempo que duró la PPA ninguno de ellos superó una osmolaridad urinaria de 200 mOsm/kg y tuvieron un volumen urinario promedio de 633 mL durante la PPA, en tales casos se estableció el diagnóstico de diabetes insípida.

Todos los pacientes con sospecha de diabetes insípida recibieron desmopresina al concluir la PPA. En todos los casos se registró aumento de la osmolaridad urinaria hasta cifras mayores de 800 mOsm/kg posterior a la administración del fármaco, por lo que se designó un diagnóstico altamente sospechoso de diabetes insípida central. Se complementó el abordaje diagnóstico en esos pacientes con un estudio de resonancia

Cuadro 3. Datos comparativos de los pacientes antes y después de la prueba de privación de agua

| Paciente | Características clínicas | | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Edad (años) | 32 | 23 | 18 | 47 | 22 | 45 | 45 |
| Sexo | Femenino | Femenino | Masculino | Masculino | Femenino | Femenino | Femenino |
| IMC (kg/m ²) | 25.98 | 24.83 | 26.96 | 23.96 | 26.62 | 23.94 | 20.5 |
| Volumen de ingesta de líquidos (L/día) | 8 | 12 | 8 | 10 | 10 | 11 | 12 |
| Presión arterial (mm/Hg) | 110/60 | 120/70 | 100/60 | 120/80 | 110/60 | 100/60 | 110/60 |
| Frecuencia cardíaca (lpm) | 78 | 80 | 82 | 76 | 75 | 72 | 82 |
| Porcentaje de peso perdido al final de la PPA | 0.5 | 5.3 | 2.9 | 3.6 | 3.4 | 1.8 | 1.5 |
| Osmolaridad plasmática basal (mOsm/kg) | 296 | 273 | 269 | 269 | 276 | 273 | 282 |
| Osmolaridad plasmática al final de la PPA (mOsm/kg) | 310 | 316 | 313 | 305 | 300 | 315 | 315 |
| Osmolaridad urinaria calculada basal (mOsm/kg) | 0 | 175 | 0 | 175 | 175 | 175 | 105 |
| Osmolaridad urinaria calculada al final de la PPA (mOsm/kg) | 350 | 175 | 350 | 175 | 175 | 175 | 175 |
| Duración de PPA (horas) | 5 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 6 |
| Diagnóstico presuntivo final | Polidipsia primaria | Diabetes insípida central | Polidipsia primaria | Diabetes insípida central | Diabetes insípida central | Diabetes insípida central | Diabetes insípida central |

PPA: prueba de privación de agua.

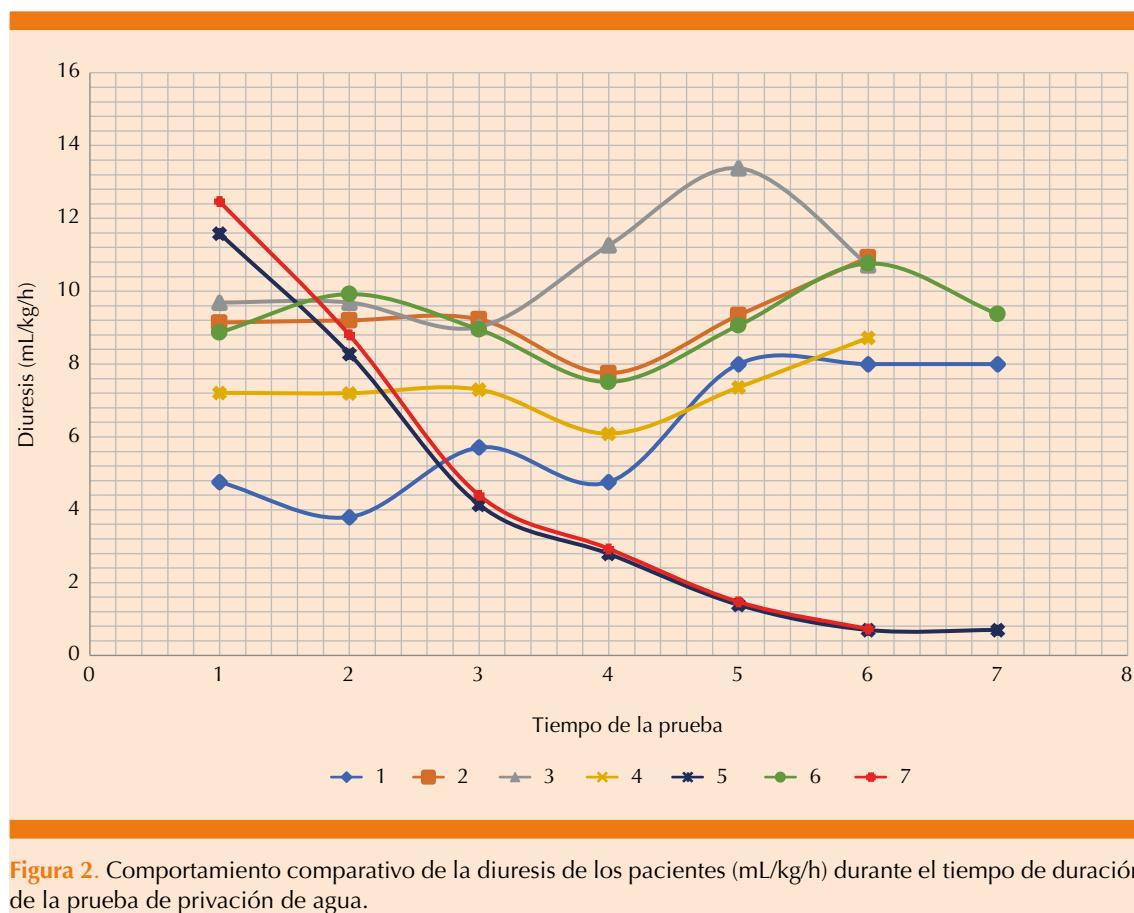


Figura 2. Comportamiento comparativo de la diuresis de los pacientes (mL/kg/h) durante el tiempo de duración de la prueba de privación de agua.

magnética de cráneo, en un caso se encontró alteración estructural en la hipófisis sugerente de microadenoma, en el resto no se encontraron alteraciones anatómicas evidentes.

En general, la ingesta de líquidos fue mayor en el grupo de pacientes en los que se estableció diagnóstico de diabetes insípida. De la misma manera, este grupo de pacientes tuvieron pérdidas urinarias más significativas durante la PPA. Los dos pacientes con polidipsia primaria revelaron mayor concentración de orina después de la prueba de privación de agua. En todos los casos se registró incremento de las concentraciones séricas de sodio respecto a las basales en un intervalo de 11 ± 8 mEq con incremento prome-

dio de 16 mEq, a pesar de que no se registraron cambios en el estado neurológico o signos de alarma en ningún paciente durante la prueba. Se integraron diagnósticos finales de diabetes insípida central en 5 pacientes y 2 pacientes con polidipsia primaria.

DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó el desempeño diagnóstico de la prueba de privación de agua (PPA) adaptada por Miller, en la que se genera un estímulo osmótico suficiente para iniciar la secreción de hormona arginina vasopresina (AVP). Una vez descartadas las causas más comunes de síndrome de poliuria-polidipsia,



valorar el comportamiento de la osmolaridad y volumen urinario durante una PPA permite orientar el diagnóstico para la diferenciación entre polidipsia primaria y diabetes insípida. Esto coloca a la PPA como una prueba esencial para el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia cuya utilidad continúa vigente a pesar del paso de los años, además, es accesible para llevar a cabo en centros hospitalarios que tienen limitación de herramientas diagnósticas. Sin embargo, no debe olvidarse que este estudio tiene desventajas, se describe que puede alcanzar una exactitud diagnóstica de solo 70% y puede no ser de gran utilidad en los casos parciales de diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica.¹ Por lo mismo, se sugiere complementar los resultados de la PPA con otros estudios para alcanzar un diagnóstico definitivo.

En esta serie de casos, además de los resultados en la prueba de la PPA, consideramos los antecedentes patológicos, el reto terapéutico con desmopresina y el hallazgo de alteraciones anatómicas para considerar los diagnósticos finales probables. En ningún caso se determinaron concentraciones plasmáticas de AVP o copeptina, por lo que, a pesar de las diferencias de datos arrojados por la prueba en los pacientes con diabetes insípida y polidipsia primaria, existe la posibilidad de diagnósticos erróneos, sobre todo con las formas parciales de diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica. Si bien debido a los complejos mecanismos reguladores del balance hídrico corporal, por sí solas las concentraciones séricas de AVP y copeptinano son útiles para orientar el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia, también son herramientas diagnósticas con las que la mayor parte de los centros hospitalarios de segundo nivel de atención en México no disponen. Existen otros métodos sugeridos para el abordaje diagnóstico de los síndromes de poliuria

y polidipsia, algunos autores han utilizado la infusión de solución salina hipertónica para aumentar la osmolaridad del plasma en conjunto con la determinación de copeptina; sin embargo, esta prueba también ha demostrado asociarse con mayor afectación hemodinámica, efectos secundarios indeseados y requiere que durante su realización se monitoreen muy estrechamente las constantes vitales y las concentraciones séricas de sodio.^{1,7}

Los estudios de imagen, como la resonancia magnética de cráneo, pueden ser de utilidad para encontrar la causa una vez establecido el diagnóstico de diabetes insípida, por lo que este estudio debe realizarse con la finalidad de encontrar alteraciones estructurales de la glándula hipófisis, como macroadenomas, silla turca vacía, enfermedades infiltrativas y metástasis.¹ El 70% de los estudios con resonancia magnética contrastada de la silla turca han revelado alteraciones estructurales en pacientes con diagnóstico de diabetes insípida central.¹ En esta serie de casos hallamos alteración estructural hipofisiaria solo en una paciente; sin embargo, es posible que las alteraciones estructurales hipofisarias estén infraestimadas debido a las diferencias de infraestructura hospitalaria y técnicas de obtención de imagen que conlleva un estudio de resonancia magnética.

La duración de la restricción de líquidos en este protocolo fue dependiente del porcentaje de peso perdido, la osmolaridad plasmática y urinaria, para lo que se requirió medición horaria del peso corporal y el cálculo de osmolaridad respectivo, lo que implica que la prueba sea laboriosa y que los resultados dependan de la pericia del investigador. Si bien en esta serie de casos la duración máxima de la PPA fue de 6 horas, ésta puede prolongarse hasta por 72 horas particularmente en sujetos con polidipsia primaria.

CONCLUSIONES

El síndrome de poliuria-polidipsia tiene múltiples causas, la mayor parte de las veces, cuando es de causa secundaria su manifestación suele ser transitoria. Debido a que la diabetes insípida y la polidipsia primaria son afecciones no tan comunes, son poco sospechadas, por lo que no suele realizarse el protocolo de diagnóstico adecuado. Durante décadas, el diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria-polidipsia se ha basado en la prueba de privación de agua. En centros hospitalarios con limitación de recursos para el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia la prueba de privación de agua continúa siendo una herramienta indispensable que permite se aborde el diagnóstico de esos padecimientos y pueda ofrecerse el tratamiento apropiado para el paciente que sufre esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Christ-Crain M, Rittig S, Verbalis J, Bichet D, et al. Diabetes insipidus. Nat Rev Dis Primers 2019; 5 (1): 54. doi. 10.1038/s41572-019-0103-2.
2. Catalá M, Gilsanz A, Tortosa F, Zugasti A, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. Endocrinología y Nutrición 2007; 54: 23-33. doi. 10.1016/S1575-0922(07)71402-X.
3. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential, and treatment. Current Psychiatry Rep 2007; 9 (3): 236-241. doi. 10.1007/s11920-007-0025-7.
4. Shapiro M. Diabetes insipidus: A review. J Diab Metab 2013; s6 (01). doi. 10.4172/2155-6156.S6-009.
5. Robertson G. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30 (2): 205-218.
6. Fost M, Oussaada S, Endert E, Linthorst G, et al. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia. Endocr Connect 2015; 4 (2): 86-91. doi. 10.1530/EC-14-0113.
7. Wong L, Man S. Water deprivation test in children with polyuria. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25 (9-10): 869-874. doi. 10.1515/jpem-2012-0092.
8. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (6): 2268-2274. doi. 10.1210/jc.2014-4507.
9. Atsariyasing W, Goldman MB. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic- from psychosis-induced hyponatremia. Psychiatry Res 2014; 217: 129-133. doi. 10.1016/j.psychres.2014.03.021.
10. Cheetham T, Ball S. Disorders of water metabolism. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. USA: McGraw-Hill, 2009: 679-92.
11. Ohlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18: 37. doi. 10.1186/s12888-018-1622-1.
12. Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma P, et al. Diabetes insipidus: A challenging diagnosis with new drug therapies. Hindawi Publishing Corporation ISRN Nephrology 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/797620>.



Prevención secundaria de hipoglucemias en pacientes diabéticos hospitalizados en Medicina Interna

Secondary prevention of hypoglycemas in diabetic patients hospitalized in Internal Medicine.

Jara Eloisa Ternero-Vega, Rocío González-León, Carlos Jiménez-de Juan, Verónica Alfaro-Lara, Ana Camacho-Carrasco, Antonio Navarro-Rodríguez, Tina Cano-Rodríguez, Manuel Ollero-Baturone

Resumen

ANTECEDENTES: La prevalencia de hipoglucemia en pacientes diabéticos hospitalizados puede alcanzar 25% y es causa importante de morbilidad y mortalidad. Pocos estudios analizan la eficacia de medidas preventivas de hipoglucemia.

OBJETIVOS: Analizar la prevalencia de hipoglucemia (Pe) en pacientes diabéticos ingresados en un servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel antes y después de la implementación de medidas preventivas y el apego a las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio cuasiexperimental antes-después efectuado del 14 de septiembre al 21 de noviembre de 2017 en el que se implementaron medidas correctoras. Se determinó la prevalencia de hipoglucemia preintervención y tras ella.

RESULTADOS: La prevalencia de hipoglucemia antes y después de la intervención fue de 12%. El 66.7% de los casos ocurrió antes del desayuno (9:00 h). El apego al protocolo de insulina endovenosa fue de 9.4%.

CONCLUSIONES: Debe protocolizarse la determinación de glucemia capilar a las 7:00 horas para disminuir hipoglucemias inadvertidas. Es prioritario mejorar el apego a las medidas que pueden contribuir a disminuir la prevalencia de hipoglucemias hospitalarias.

PALABRAS CLAVE: Hipoglucemia; paciente hospitalizado; diabetes; prevalencia.

Abstract

BACKGROUND: The prevalence of hypoglycemia in hospitalized diabetic patients can up to 25% and is associated with increased morbidity and mortality. Few studies analyze the effectiveness of preventive measures of hypoglycaemia.

OBJECTIVE: To analyze the prevalence of hypoglycemia in diabetic patients admitted to an Internal Medicine service of a tertiary hospital before and after the implementation of corrective/preventive measures and adherence to them.

MATERIALS AND METHODS: Quasi-experimental study before-after, done from September 14 to November 21, 2017, in which corrective measures were implemented. Prevalence of hypoglycemia was determined before and after the intervention.

RESULTS: Prevalence of hypoglycemia before and after the intervention was 12%; 66.7% occurred before breakfast (9:00 h). The adherence to intravenous insulin protocol was of 9.4%.

CONCLUSIONS: The performance of capillary glycemia should be protocolized at 7:00 am to reduce inadvertent hypoglycemia. It is a priority to improve adherence to measures that may help to reduce the prevalence of hospital hypoglycemia.

KEYWORDS: Hypoglycemia; Inpatient; Diabetes; Prevalence.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Recibido: 2 de octubre 2019

Aceptado: 7 de julio 2020

Correspondencia

Jara Eloisa Ternero Vega
jaraeliosa@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ternero-Vega JE, González-León R, Jiménez-de Juan C, Alfaro-Lara V, et al. Prevención secundaria de hipoglucemias en pacientes diabéticos hospitalizados en Medicina Interna. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 25-33.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3559>

ANTECEDENTES

La hipoglucemia en pacientes diabéticos hospitalizados es un problema frecuente, su prevalencia puede alcanzar 25%.^{1,2} Si bien la frecuencia recogida en los diferentes estudios es variable, se han comunicado incidencias que varían entre 1.2 y 23%, lo que se debe, entre otras causas, a la definición de hipoglucemia considerada porque no existe una definición uniforme.³ La importancia de la hipoglucemia en esta población radica en que constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad.^{2,4} Además, se asocia con aumento de la estancia hospitalaria y reingreso temprano⁵ y, lo que es más importante aún, sus causas son prevenibles.²

Asimismo, en pacientes diabéticos que han sufrido hipoglucemia durante la hospitalización, se ha descrito recurrencia de 40%.⁶ La mayor parte de los hospitales no dispone de medidas protocolizadas para su prevención.³ Por ello, se necesitan iniciativas que disminuyan el riesgo de hipoglucemias. Así, la Sociedad Británica de Diabetes organizó un concurso para potenciar iniciativas de este tipo.⁷ En 2008 se creó un comité de hipoglucemias en el Ochsner Medical Center de Nueva Orleans⁸ y existen guías de práctica clínica que recomiendan la creación de comités interdisciplinarios hospitalarios para desarrollar medidas de mejora del control glucémico.⁹ Sin embargo, no existe evidencia que lo sustente. Hace poco se publicaron estudios que ofrecen modelos predictivos de hipoglucemias para identificar pacientes diabéticos en riesgo, pero aún no han sido validados.^{10,11} En el estudio de Elliot y colaboradores¹¹ la implementación de un programa educativo supuso un descenso del número de hipoglucemias y en otro publicado en 2014,¹² la aplicación de un modelo informático de alerta a tiempo real supuso un descenso significativo de 68% de hipoglucemias, pero es un sistema sumamente complejo difícilmente

generalizable a otros centros y las cohortes pudieron ser no comparables.

En 2017 se publicó una revisión de las estrategias que pueden ayudar a prevenir las hipoglucemias hospitalarias, pero no todas se basan en la evidencia¹³ y con anterioridad otro que muestra la efectividad de un conjunto de medidas en el tratamiento de la hipoglucemias.¹⁴

Aunque en la bibliografía existen trabajos en los que se aborda el estudio de las causas de hipoglucemias en pacientes hospitalizados y sus posibles medidas preventivas, pocos de ellos se han centrado en analizar si son eficaces. En el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), se llevó a cabo un corte de prevalencia de hipoglucemias (glucemia < 70 mg/dL) entre los pacientes diabéticos ingresados en ese servicio durante 15 días consecutivos (17-31 de marzo de 2014). La prevalencia de hipoglucemia del periodo fue de 24.9%; 25 episodios de hipoglucemias (datos comunicados en el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna, SEMI: J Ternero Vega, A Navarro Rodríguez, T Cano Rodríguez, J Vida Blanca, M Martín Sanz, R García Contreras, D Acosta Delgado, J Varela Aguilar. Análisis de las hipoglucemias desde la perspectiva de la seguridad clínica del paciente. Rev Clin Esp 2016; 216 [Espec Congr]: 58). Debido a la magnitud del problema (supone más de 500 casos de hipoglucemia en un año) y porque no se dispone de estudios publicados en hospitales españoles en los que se analicen estos aspectos, decidimos realizar un estudio de intervención que permitiera conocer si la implementación de medidas preventivas era eficaz para reducir su prevalencia en pacientes diabéticos hospitalizados.

El objetivo principal de este estudio fue analizar la prevalencia de hipoglucemia en pacientes diabéticos ingresados en un servicio de Medi-



cina Interna de un hospital de tercer nivel antes y después de la implementación de medidas correctoras-preventivas. El objetivo secundario fue analizar el apego a las medidas correctoras-preventivas en los casos de hipoglucemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuasiexperimental pre y posintervención. Se contó con la colaboración del servicio de estadística del centro hospitalario.

El tamaño muestral se calculó para conseguir una potencia de 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula H_0 (H_0 = la prevalencia de hipoglucemias antes y después de la intervención es la misma), mediante la prueba χ^2 bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación era de 5%, y asumiendo que la proporción de unidades experimentales en el grupo de referencia era de 25%, la proporción en el grupo experimental de 10%, y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de referencia respecto al total era de 50%. Fue necesario incluir 100 unidades experimentales en el grupo de referencia y 100 en el grupo experimental. El periodo de estudio abarcó desde el 14 de septiembre de 2017 hasta el 21 de noviembre de 2017. Se definieron tres subperiodos:

1. Preintervención (P0): del 14 al 30 de septiembre de 2017.
2. Intervención: del 2 al 31 de octubre de 2017.
3. Posintervención (P1): del 6 al 21 de noviembre de 2017.

Ámbito del estudio. Población diana

El estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna del hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla, hospital de tercer nivel. Cuenta con

107 camas de hospitalización. Además, dispone de una planta de hospitalización de cuidados paliativos, que se excluyó del estudio.

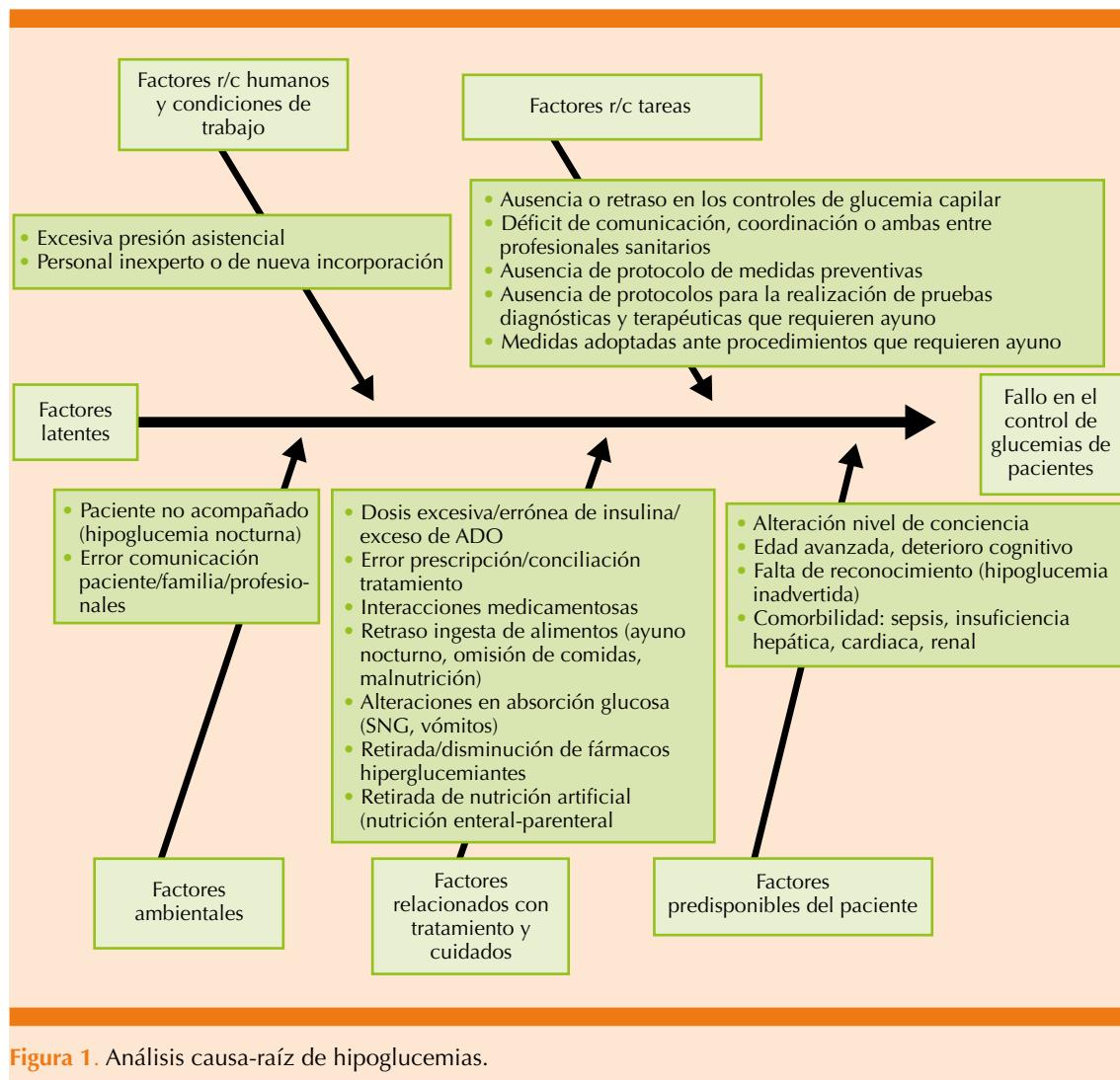
Se incluyeron solo los pacientes diabéticos ingresados con tiempo de seguimiento de 5 o más días teniendo en cuenta que la estancia media del servicio es de 8 días.

Intervención. Implementación de medidas correctoras

Tras la realización del corte de prevalencia de hipoglucemias en marzo de 2014 se realizó un análisis causa-raíz de hipoglucemia (**Figura 1**). Éste fue elaborado por la comisión de seguridad clínica del servicio de Medicina Interna del centro y contó con la colaboración de dos facultativos expertos en diabetes del mismo. Fruto de él fue la elaboración de una serie de medidas preventivas para disminuir la prevalencia de dicho evento adverso. **Cuadro 1**

La intervención fue desarrollada por dos miembros de dicha comisión, una enfermera y un facultativo. Ésta consistió en:

- A. La difusión de las medidas correctoras entre el personal sanitario del servicio mediante:
 1. Envíos periódicos de correos electrónicos informativos a través de la red corporativa.
 2. Colocación de carteles con las medidas correctoras en despachos médicos y controles de enfermería, y simultáneamente presentación de las medidas de forma personalizada.
 3. Realización de sesiones clínicas explicativas/formativas de forma independiente para facultativos y enfermería/auxiliares y con duración de 30 minutos cada una. Se celebraron cuatro sesiones en el periodo de implantación.



B. Refuerzo semanal de la aplicación de las medidas a través de la enfermería fija de mañana (personal no sujeto a turnos, uno por cada control de enfermería) y supervisores.

La duración de la fase de implementación fue de 30 días (2 al 31 de octubre de 2017).

Recolección de datos

Periodo P0

Para la identificación de los pacientes se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de todos los ingresados en ese periodo. Se incluyeron los sujetos entre cuyos antecedentes



Cuadro 1. Medidas preventivas de hipoglucemias

1. Sobre los factores predisponentes del paciente
 - Extremar la vigilancia en casos con dificultad para identificar o comunicar síntomas.
 - Realizar controles glucémicos, además de los establecidos, cuando se sospeche hipoglucemia.
2. Sobre los factores relacionados con el tratamiento
 - Conciliación del tratamiento al ingreso o ante cualquier cambio clínico.
 - Confirmar el tratamiento en las transiciones asistenciales del paciente.
 - Identificar posibles interacciones medicamentosas.
 - Ajuste del tratamiento tras retirada de fármacos hiperglucemiantes.
3. Sobre factores humanos y condiciones de trabajo
 - Distintivo para diabéticos. En el censo de pacientes de la planta, disponible en cada control de enfermería, el paciente diabético será rotulado en rojo.
 - Aplicación de un protocolo de tratamiento específico con insulina endovenosa en pacientes con pruebas que precisen ayuno (impreso en controles de enfermería y acompañará al paciente a la prueba).
4. Sobre factores ambientales
 - Información a familiares/acompañantes sobre síntomas de hipoglucemia por la enfermera responsable (entrega de dípticos).
 - Favorecer el acompañamiento nocturno por los familiares.

personales figuraba el diagnóstico de diabetes o que tenían indicados controles de glucemia capilar en la prescripción médica electrónica (programa informático ATHOS prisma).

Para la identificación de las hipoglucemias un médico revisó la historia clínica electrónica de cada uno de los pacientes. Se revisaron el registro de glucemia capilar en gráfica de constantes y las evoluciones de enfermería. Se revisó la historia clínica a diario hasta el alta hospitalaria o finalización del periodo.

Periodo P1

La sistemática fue idéntica a la del periodo P0. Se recogieron, además de hipoglucemias, la

aplicación del protocolo específico de insulina endovenosa en los pacientes sometidos a pruebas diagnósticas que precisaran ayuno, la existencia de acompañamiento nocturno de los pacientes y la cumplimentación de glucemia capilar en gráficas (antes del desayuno, almuerzo y cena), así como la realización de conciliación terapéutica al ingreso y el ajuste de tratamiento tras la modificación de dosis de esteroides.

Análisis de los datos

Se utilizó estadística descriptiva para obtener la prevalencia de periodo e inferencial (prueba χ^2) para comparar la prevalencia de hipoglucemias antes y después de la intervención. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Se midió la prevalencia de episodios de hipoglucemia y la de diabéticos con hipoglucemia.

La prevalencia de episodios de hipoglucemia (Pe) del periodo P0 se definió:

$$\text{Pe P0} = \frac{\text{Núm. de episodios de hipoglucemia en P0}}{\text{Núm. de diabéticos ingresados en P0}}$$

La Pe del periodo P1 se definió:

$$\text{Pe P1} = \frac{\text{Núm. de episodios de hipoglucemia en P1}}{\text{Núm. de diabéticos ingresados en P1}}$$

La prevalencia de pacientes diabéticos con hipoglucemia (Pd) del periodo P0 se definió:

$$\text{Pd P0} = \frac{\text{Núm. de pacientes diabéticos con hipoglucemia en P0}}{\text{Núm. de diabéticos ingresados en P0}}$$

La prevalencia de pacientes diabéticos con hipoglucemia (Pd) del periodo P1 se definió:

$$Pd\ P1 = \frac{\text{Núm. de pacientes diabéticos con hipoglucemia en P1}}{\text{Núm. de diabéticos ingresados en P1}}$$

En cuanto al análisis del apego a las medidas correctoras/preventivas se definieron los siguientes indicadores:

- Porcentaje de pacientes diabéticos que reciben protocolo insulina IV para pruebas diagnósticas que precisan ayuno en P1/diabéticos con pruebas diagnósticas que requieren ayuno en P1.
- Porcentaje de pacientes diabéticos con acompañamiento nocturno en P1/total de diabéticos en P1.
- Porcentaje de pacientes con registro de glucemia capilar en gráficas de constantes.
- Porcentaje de pacientes con conciliación terapéutica al ingreso.
- Porcentaje de pacientes con esteroides con ajuste insulina tras modificación de dosis de esteroides.

Aspectos éticos

Antes de comenzar el estudio se obtuvo la autorización del Comité de Ética del centro hospitalario. Los datos se utilizaron siguiendo las directrices de la LOPD 15/1999.

El censo de pacientes ingresados en planta, donde se especifican las dietas, impreso en papel, permanece custodiado por el personal de enfermería y auxiliares de la planta. A dicho censo no tiene acceso ninguna persona ajena a los cuidados sanitarios de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes; 100 en periodo preintervención y 100 en periodo posinterven-

ción. La edad media del grupo preintervención fue de 74.9 ± 9.8 años, 55% varones, la edad media de los pacientes del grupo posintervención fue de 75.9 ± 9.6 años con una proporción de varones de 61%. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo; $p = 0.46$ y 0.39, respectivamente. La PeP0 fue de 12% y la PdP0 fue de 10 %. La PeP1 fue de 12 % y la PdP1 fue de 8%. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni para la Pe entre ambos periodos; $p = 0.5$, ni para la Pd; $p = 0.31$. **Cuadro 2**

La distribución horaria de los episodios de hipoglucemia se muestra en las **Figuras 2 y 3**.

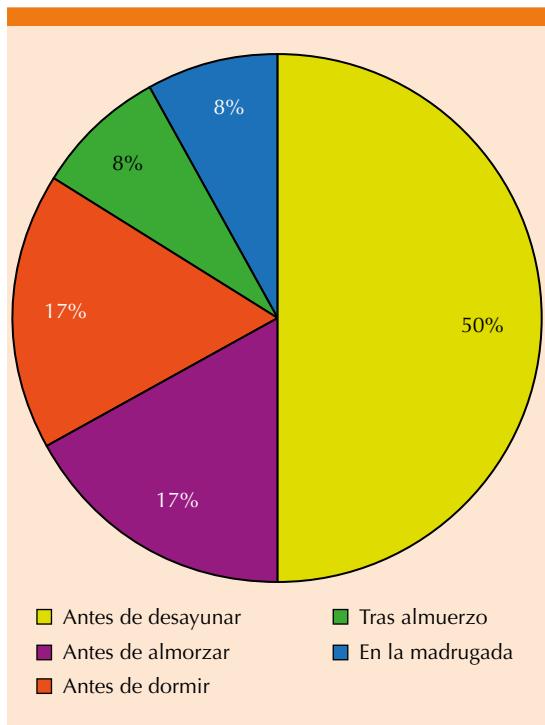
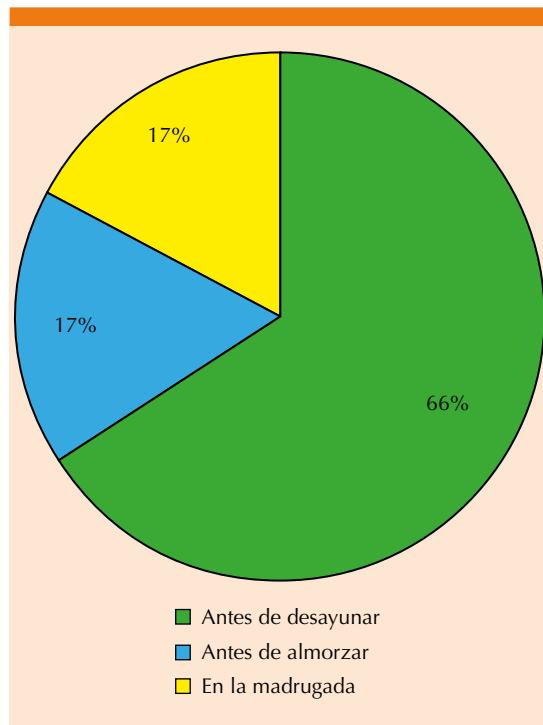
El apego a las medidas preventivas se resume en la **Figura 4**.

DISCUSIÓN

La prevalencia de hipoglucemia en nuestro servicio en el corte realizado en 2014 fue de 24.9%, acorde a la prevalencia comunicada en la bibliografía.^{1,2} La intención era reducirla 10%, si bien la prevalencia encontrada en el corte realizado en septiembre de 2017, antes de la intervención, fue de 12%. Esta diferencia de prevalencia, sin haber aplicado las medidas preventivas, no la atribuimos a un cambio en

Cuadro 2. Características demográficas y resultado de prevalencia

| | Preintervención | Posintervención |
|--|---------------------|---------------------|
| Núm. | 100 | 100 |
| Edad | 74.9 ± 9.8 años | 75.9 ± 9.6 años |
| Varones | 55 (55%) | 61 (61%) |
| Prevalencia de episodios de hipoglucemia | 12% | 12% |
| Prevalencia de pacientes diabéticos con hipoglucemia | 10% | 8% |

**Figura 2.** Horario de las hipoglucemias preintervención.**Figura 3.** Horario de hipoglucemias posintervención.

la organización del servicio, a factores climatológicos (las condiciones ambientales en septiembre de 2017 han sido muy similares a las de marzo de 2014 en la ciudad de Sevilla) ni al perfil de pacientes ingresados, ya que aunque no disponemos de un análisis de la comorbilidad de los pacientes hospitalizados, como el índice de Charlson; la estancia media, como marcador indirecto de la complejidad de los enfermos, fue similar. El motivo que propició el análisis causa-raíz de hipoglucemias y elaboración de medidas preventivas fue un evento centinela en el servicio con un paciente diabético. Posiblemente ésta sea la principal causa de la diferencia de prevalencia encontrada, ya que pudo sensibilizar al personal sanitario. Para los cortes de prevalencia del estudio se seleccionaron períodos que no incluyeran vacaciones, con el objeto de evitar personal sustituto no formado en las medidas correctoras.

Una limitación del estudio es que no se analizó la comorbilidad en cada periodo, aunque el perfil de pacientes ingresados en planta de hospitalización de Medicina Interna sufre pocas variaciones en el tiempo. Además de los glucocorticoides, otros fármacos pueden alterar la glucemia, esto no se analizó y podría suponer una limitación si el uso de éstos fuera diferencial en ambos períodos, aunque no cabe esperar diferencias en la administración de fármacos tan frecuentes como diuréticos y betabloqueantes.

Otra limitación, inherente al tipo de diseño del estudio, es que no se dispuso de un grupo control, pero era el diseño más idóneo para el objetivo que se pretendía conseguir.

Aunque es posible que no se detectaran todas las hipoglucemias realmente acontecidas (hipoglucemias inadvertidas), su influencia en los

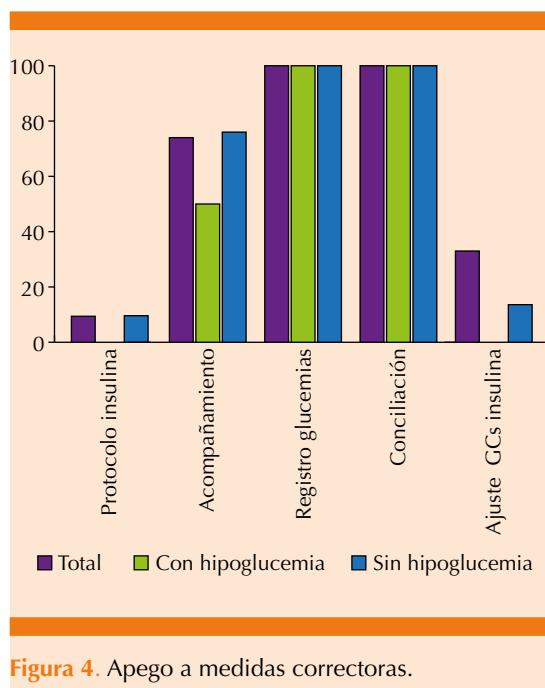


Figura 4. Apego a medidas correctoras.

resultados sería no diferencial (mismo método de detección). La mayor parte ocurrió entre las 00:00 y las 9:00 h, dato superponible a lo comunicado por Kerry y colaboradores,¹⁵ y Jones y su grupo.¹⁶ Tras la implementación de las medidas preventivas no se consiguió disminuir la prevalencia de hipoglucemias y esto puede deberse a que no hubo buen apego a las mismas. Maynard y su grupo¹⁴ consiguieron demostrar eficacia utilizando una metodología similar, pero con mayor periodo de seguimiento.

Todos los pacientes diabéticos ingresados recibieron terapia insulínica durante la hospitalización. La mayor parte de los episodios de hipoglucemia no se siguió de un ajuste de la pauta insulínica (datos no presentados) por su facultativo y, por ello, un modelo informatizado de titulación de insulina como proponen Gregory y colaboradores,¹⁷ sería una barrera útil para aumentar la seguridad. Además, podría ser de interés mejorar la comunicación entre el personal sanitario cuando acontece una hipoglucemia.

Otra medida de interés podría ser la incorporación de alertas en los sistemas de prescripción electrónica que recuerde al facultativo reducir dosis de insulina cuando disminuye la dosis de glucocorticoides.

Las medidas preventivas propuestas suponen un cambio de hábito en el personal sanitario y se necesitará tiempo para que la cultura del personal quede suficientemente impregnada. Hay estudios en la bibliografía que ponen de manifiesto que la enfermería falla en la aplicación de protocolos de diabéticos ingresados, que existe bajo apego y mala aplicación del protocolo.¹⁸

Una estrategia multicomponente para disminuir hipoglucemias, como la propuesta por Milligan y su grupo,¹⁹ no es aplicable a todos los hospitales por su alto grado de sofisticación, en cambio, las medidas que proponemos no implican un alto consumo de recursos y, por ello, sería de interés poder demostrar su efectividad.

CONCLUSIONES

Debido a que la mayor parte de las hipoglucemias acontecen antes de las 9:00 h, debería protocolizarse la realización de una glucemia capilar a las 7:00 h, hora de extracción de analíticas en nuestro servicio, con el objeto de disminuir el número de hipoglucemias inadvertidas. El apego a algunas de las medidas preventivas propuestas es ampliamente mejorable. Es prioritario implementar herramientas que favorezcan el apego a las medidas que pueden contribuir a disminuir la prevalencia de hipoglucemias en diabéticos hospitalizados y, con ello, la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.²⁻⁵ Por el momento no hemos podido demostrar la efectividad de la intervención para la prevención de hipoglucemias. Será necesario un nuevo análisis que permita comprobar si mejorando el apego a las medidas preventivas se consigue disminuir la prevalencia de tal evento adverso.



REFERENCIAS

1. Rubin DJ, Golden SH. Hypoglycemia in non-critically ill, hospitalized patients with diabetes: evaluation, prevention, and management. *Hosp Pract* 2013; 41 (1): 109-16. doi. 10.3810/hp.2013.02.1016.
2. Javiera-Contreras E, Valentina-Olmedo P, Paulina-Salas C, Victoria-Novik A. Hipoglucemia en el paciente diabético hospitalizado. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2015; 8 (4): 146-50.
3. Selig PM, Popek V, Peebles KM. Minimizing hypoglycemia in the wake of a tight glycemic control protocol in hospitalized patients. *J Nurs Care Qual* 2010; 25 (3): 255- 60. doi. 10.1097/NCQ.0b013e3181d373e9.
4. Rajendran R, Rayman G. Short report: Care delivery serious harm from inpatient hypoglycaemia: a survey of hospitals in the UK. *Diabet Med* 2014; 31: 1218-21.
5. Zapatero A, Gómez-Huelgas R, González N, Canora J, et al. Frequency of hypoglycemia and its impact on length of stay, mortality, and short-term readmission in patients with diabetes hospitalized in internal medicine wards. *Endocr Pract* 2014; 20 (9): 870-5. doi. 10.4158/EP14006.OR.
6. Rojas L, Achurra P, Pino F, Ramírez P, et al. Diagnóstico y manejo de la hipoglucemia en adultos diabéticos hospitalizados: evaluación de competencias en un equipo profesional multidisciplinario de salud. *Rev Med Chile* 2011; 139: 848-55. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000700004>.
7. Dashora U, Sampson M, Castro E, Stanisstreet D, et al. The best hypoglycaemia avoidance initiative in the UK. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2017; 17 (2): 74-7. <http://dx.doi.org/10.15277/bjd.2017.126>.
8. Pasala S, Dendy JA, Chocklingam V, Meadows RY. An inpatient hypoglycemia committee: Development, successful implementation, and Impact on patient safety. *Ochsner J* 2013; 13 (3): 407-12.
9. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag (Lond)* 2014; 4 (2): 165-76. doi. 10.2217/DMT.13.73.
10. Stuart K, Adderley NJ, Marshall T, Rayman G, et al. Predicting inpatient, hypoglycaemia in hospitalized patients with diabetes: a retrospective analysis of 9584 admissions with diabetes. *Diabet Med* 2017; 34 (10): 1385-1391. doi.10.1111/dme.13409.
11. Elliot MB, Schafers SJ, McGill JB, Tobin GS. Prediction and prevention of treatment-related inpatient hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6 (2): 302-9. doi. 10.1177/193229681200600213.
12. Kilpatrick CR, Elliott MB, Pratt E, Schafers SJ, et al. Prevention of inpatient hypoglycemia with a real-time informations alert. *J Hosp Med* 2014; 9 (10): 621-6. doi. 10.1002/jhm.2221.
13. Kulasa K, Juang P. How low can you go? Reducing rates of hypoglycemia in the non-critical care hospital setting. *Curr Diab Rep* 2017; 17 (9): 74. doi. 10.1007/s11892-017-0902-3.
14. Maynard G, Kulasa K, Ramos P, Childers D, et al. Impact of a hypglycemia reduction bundle and a systems approach to inpatient glycemic management. *Endocr Pract* 2015; 21 (4): 355-67. doi. 10.4158/EP14367.OR.
15. Kerry C, Mitchell S, Sharma S, Scott A, et al. Diurnal temporal patterns of hypoglycaemia in hospitalized people with diabetes may reveal potentially correctable factors. *Diabet Med* 2013; 30: 1403-6. doi. 10.1111/dme.12256.
16. Jones GC, Casey H, Perry CG, Kennon B, et al. Trends in recorded capillary blood glucose and hypoglycaemia in hospitalised patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 79-83. doi. 10.1016/j.diabres.2014.01.021.
17. Gregory NS, Seley JJ, Gerber LM, Tang C, et al. Decreased rates of hypoglycemia following implementation of a comprehensive computerized insulin order set and titration algorithm in the inpatient setting. *Hosp Pract* 2016; 44 (5): 260-5. doi. 10.1080/21548331.2016.1250603.
18. Coats A, Marshall D. Inpatient hypoglycaemia: a study of nursing management. *Nurs Prax N Z* 2013; 29 (2): 15-24.
19. Milligan PE, Bocox MC, Pratt E, Hoehner CM, et al. Multifaceted approach to reducing occurrence of severe hypoglycemia in a large healthcare system. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 1631-41. doi. 10.2146/ajhp150077.



Estimulación transcraneal por corriente directa para tratamiento de la obesidad

Transcranial stimulation by direct current for treatment of obesity.

Eva María Perusquía-Frías,¹ Moisés Aguilar-Domingo,² Amanda Ivonne Cantú-Gómez,³ Luz de Alicia Jiménez-Quintero,⁴ César Augusto Vega-López,⁵ Victoria Danet Torres-Feria⁶

Resumen

ANTECEDENTES: Existe un sinnúmero de tratamientos para la pérdida de peso y su mantenimiento. La ingesta alimentaria está regulada por la vía neuroconductual influida por diversos factores que incluyen patrones persistentes de comportamiento.

OBJETIVO: Evaluar el efecto de la estimulación transcraneal por corriente directa en pacientes con obesidad sometidos a diferentes terapias nutricionales.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio clínico, controlado, doble ciego, efectuado de enero de 2017 a diciembre de 2018, que incluyó tres grupos de pacientes: uno con dieta con aporte proteíco y dos con dieta hipocalórica. En un grupo con dieta hipocalórica y en el grupo de dieta con aporte proteíco se utilizó estimulación transcraneal por corriente directa. En el otro grupo se simuló la administración de estimulación transcraneal por corriente directa.

RESULTADOS: Los pacientes con dieta con aporte proteíco y estimulación transcraneal por corriente directa mostraron una pérdida de peso más rápida que los otros grupos. Los pacientes sometidos a estimulación transcraneal por corriente directa, indistintamente de la dieta, lograron mayor cambio en los circuitos neuronales.

CONCLUSIONES: La terapia nutricional, combinada con estimulación transcraneal por corriente directa en sujetos con obesidad muestra resultados satisfactorios con efecto en la regulación de los circuitos neuronales implicados en la alimentación generando disminución de peso y mejor control emocional y cognitivo.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; estimulación transcraneal por corriente directa.

Abstract

BACKGROUND: There are several treatments for losing weight and sustain it. Food intake is controlled by the neurobehavioral pathway influenced by several factors including persistent behavioral patterns.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of transcranial direct current stimulation in obese patients undergoing different nutritional therapies.

MATERIALS AND METHODS: A clinical, control, double-blind study was done from January 2017 to December 2018 including three groups of patients: one undergoing a protein diet and the other two on a hypocaloric diet. One hypocaloric diet group and the protein diet group were subjected to the transcranial direct current stimulation protocol. The other group received only simulated administration of transcranial direct current stimulation.

RESULTS: Patients submitted to the protein diet and transcranial direct current stimulation showed a faster loss of weight than the other 2 groups. Patients undergoing the transcranial direct current stimulation protocol, regardless the diet, showed the greatest change in neural circuits.

CONCLUSIONS: Nutritional therapy combined with transcranial direct current stimulation for the treatment of obesity has satisfactory results that impact on the regulation of neural circuits involved with eating behavior, resulting in a greater loss of weight, a better emotional control and cognitive development.

KEYWORDS: Obesity; Transcranial direct current stimulation.

¹ Doctor Honoris Causa. Hospital H+ Querétaro. Profesor titular de Fisiología y Nefrología, Facultad de Medicina, UAQ. Asesor médico, Unidad de Neurociencias.

² Investigador asociado, Unidad de Neurociencias.

³ Maestría en Nutrición clínica. Profesor adjunto de Bioquímica, FMM, ULSA.

⁴ Facultad de Psicología, UNAM. Investigadora clínica de la Unidad de Neurociencias.

⁵ Internista.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁶ Facultad de Psicología, UNAM, Ciudad de México.

Recibido: 14 de octubre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Eva María Perusquía Frías
Evamd70@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Perusquía-Frías EM, Aguilar-Domingo M, Cantú-Gómez Al, Jiménez-Quintero LA, et al. Estimulación transcraneal por corriente directa para tratamiento de la obesidad. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 34-44.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3592>



ANTECEDENTES

La obesidad se reconoce como uno de los mayores problemas de salud en todo el mundo; es una enfermedad multifactorial con altos índices de fracasos terapéuticos.

La Organización Mundial de la Salud propone que el tratamiento universal de la obesidad se base en restricción calórica e incremento en la actividad física,¹ lo que en Latinoamérica reporta una tasa de abandono de 68%.² En publicaciones recientes se ha demostrado que una dieta con muy bajo contenido calórico pero balanceada en proteínas permite la reducción de peso satisfactoria y la conservación a largo plazo del peso perdido.^{3,4}

El sistema neuroconductual relacionado con la ingesta alimentaria recibe influencias genéticas, biológicas, ambientales, emocionales y de patrones persistentes de comportamiento.⁵ La regulación no homeostática de la alimentación se relaciona, además, con el sistema de recompensa cerebral y la cognición,^{6,7} específicamente con las funciones ejecutivas que apoyan la autorregulación del comportamiento alimentario y se encuentran en zonas que incluyen las regiones lateral y dorsomedial del cerebro, como la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior dorsal y la corteza parietal.^{6,8} La acción de los sectores laterales prefrontales constituye un mecanismo compensatorio para superar la tendencia del sujeto a sobrealimentarse y ganar peso. Una mayor activación de estas zonas se encuentra en personas que son capaces de mantener la pérdida ponderal.^{6,9,10,11}

En la obesidad, estudios de neuroimagen señalan un desequilibrio entre los circuitos prefrontales dorsolaterales izquierdos y los estriatales;¹² sin embargo, estos estudios no son fácilmente accesibles y son costosos, por lo que se ha validado la utilidad del electroencefalograma cuantitativo para el análisis de estos circuitos

a través de algoritmos matemáticos procesados por computadora^{13,14} que ofrecen una alternativa menos costosa, más accesible y menos invasiva.

La disregulación de este sector en la obesidad podría ser la causante de las alteraciones en la modificación de la conducta alimentaria, específicamente en la selección de los grupos alimentarios,^{15,16} por lo que basados en los resultados de los estudios de Gluck y colaboradores¹⁵ puede realizarse manipulación terapéutica mediante el uso de estimulación transcraneal por corriente directa.^{17,18,19}

La estimulación transcraneal por corriente directa es una herramienta terapéutica no invasiva, indolora y muy bien tolerada para modular conductas a través de regular la excitabilidad cortical^{15,20,21,22} que ha mostrado tener grandes beneficios a través de inducir cambios funcionales permanentes mediante el fortalecimiento de conexiones sinápticas fundamentales²² en diversos padecimientos.^{20,23,24} Además, ha demostrado ser un tratamiento capaz de modificar patrones de conducta alimentaria que de poder ser utilizado en la población general, sería de gran ayuda para modificar el apetito por alimentos ricos en grasas y carbohidratos.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la neuromodulación a través de estimulación transcraneal por corriente directa de los tractos mesocortical y mesolímbico sobre el control de las preferencias alimentarias y comparar su efecto con un sistema simulado de neuromodulación en población sometida a dos terapias nutricionales diferentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado doble ciego, efectuado de enero de 2017 a diciembre de 2018, en el que se estudiaron pacientes obesos seleccionados mediante muestreo no probabilístico, reclutados a

través de las redes sociales de la Unidad de Neurociencias. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, entre 18 y 55 años de edad, con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², con intenciones de bajar de peso, que aceptaron mediante consentimiento informado participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: ser menor de edad, pacientes con IMC < 30 kg/m², tener contraindicaciones absolutas para llevar a cabo una dieta de aporte proteico equilibrada en proteínas, embarazo o lactancia, alcoholismo, toxicomanías, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, diabetes mellitus insulinodependiente, administración de tiazidas o furosemide, tratamiento sistémico con corticoesteroides, alteraciones suprarrenales, enfermedades con pérdida proteica, situaciones en que la restricción calórica puede agravar o precipitar una enfermedad, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares agudas (durante los seis meses previos). Antecedentes de traumatismo craneoencefálico, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos diagnosticados. Enfermedades de la piel que produzcan escoriaciones. Tratamiento con ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos, antipsicóticos o anticoagulantes. Pacientes sin intención de perder peso y aquellos a los que se les haya realizado un procedimiento quirúrgico para perder peso durante los 12 meses previos.

Los criterios de eliminación incluyeron: pacientes que decidieron voluntariamente abandonar el estudio, reacciones adversas severas durante el manejo con dieta con aporte proteico. Reacciones adversas severas ante neuroestimulación. Pacientes que durante el estudio requieran iniciar algún tipo de tratamiento contra padecimientos concomitantes que interfieran con los resultados finales del estudio. Sujetos que no cumplan con el protocolo completo de neuroestimulación.

Una vez reclutados y seleccionados los pacientes, se les realizaron mediciones basales:

- a. Medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (de acuerdo con los estándares publicados por el *Manual de Procedimientos. Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas en el adulto y el adulto mayor* de la Secretaría de Salud de México, 2002).
- b. Medición de presión arterial: mediante baumanómetro manual medStar® o Welch-Allen, con estetoscopio Littman o de las mismas marcas.
- c. Determinación de composición corporal por impedancia bioeléctrica (IBE) mediante el uso de plataforma electrónica programable tetrapolar, segmental y multifrecuencia modelo iOi 353 de JAWON®.
- d. Valoración bioquímica del perfil metabólico: biometría hemática completa, glucemia y hemoglobina glicosilada, creatinina en suero, nitrógeno ureico, ácido úrico, perfil de lípidos completo, electrolitos séricos con calcio y magnesio, enzimas hepáticas, perfil hormonal tiroideo, realizados en laboratorio clínico con sistemas estandarizados que cumplan con parámetros de la NOM y requisitos internacionales.
- e. Encuesta de preferencias alimentarias proporcionada por la Unidad de Proyectos Especiales de Investigación Sociomédica (UPEIS) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- f. Electroencefalograma cuantitativo con equipo Mitsar- EEG- 10/70- 201® de 21 canales, con software WinEEG® y gorros Electrocáp que poseen el sistema de distribución internacional 10-20 para el registro de EEG, canal ECG con electrodos de referencia situados en los lóbulos de la



oreja. Se grabaron parámetros basales (3 minutos con ojos cerrados y 3 minutos con ojos abiertos), para continuar con prueba en paradigma GO-NOGO de aproximadamente 22 minutos de duración (ECPT – *Emotional Continuos Performance Task*) y prueba auditiva (paradigma Mismatch Negativity de 15 minutos de duración).

Posteriormente los pacientes se distribuyeron mediante tabla de números aleatorios generada con Excel 2016® en alguno de los tres grupos de estudio.

Primer grupo

Se aplicó una dieta con aporte proteico muy baja en calorías, entre 600 y 800 kcal totales, con aporte de entre 0.8 y 1.2 gramos de proteínas por kilogramo de peso ideal al día y restringida a 20 gramos de lípidos de cadena media al día, complementada con todos los micronutrientes esenciales. Esta intervención nutricional fue suministrada de la semana 1 a la 12, posteriormente se manejó una dieta hipocalórica entre 1000 y 1500 kcal. Además de actividad física y soporte psicoemocional. A este grupo se aplicó neuroestimulación activa, mediante 20 sesiones de neuroestimulación con estimulación transcraneal por corriente directa distribuidas en dos a 3 sesiones por semana. La neuroestimulación se llevó a cabo mediante el neuroestimulador Starstim de Neuroelectrics® con ocho canales EEG bidireccionales. Se usaron electrodos PISTIM® de plata de 12 mm de diámetro con gel electroconductor Electrogel®. El ánodo se colocó sobre F3 (corteza prefrontal izquierda) y el cátodo sobre Fp2 (corteza supraorbitaria derecha). En cada sesión se realizó una estimulación con 640 µVolts durante 30 minutos. Las evaluaciones clínicas y supervisión del diario de alimentación se realizaron cada 15 días, el análisis de composición corporal cada 30 días, los exámenes bioquímicos complementarios solo si la clínica

los indicaba y la evaluación completa en la semana 14 con exámenes clínicos, análisis de composición corporal, pruebas de laboratorio, electroencefalograma cuantitativo y revisión de diario de alimentación, así como encuesta de preferencias alimentarias.

Segundo grupo

Se aplicó dieta hipocalórica calculada con base en el gasto energético basal menos 20% con distribución de macronutrientes de 60% de hidratos de carbono, 15% proteínas y 25% lípidos hasta la semana 12 de acuerdo con las preferencias de los pacientes por grupos y equivalencias nutricionales, se suministró neuroestimulación activa de la misma manera que en el primer grupo. A partir de la semana 12 los pacientes se instruyeron para consumir una dieta hipocalórica calculada de acuerdo con su nuevo gasto energético basal. El resto de las evaluaciones se efectuó igual que en el grupo anterior.

Tercer grupo (control)

Se aplicó una dieta hipocalórica calculada igual a la del grupo anterior, pero la neuroestimulación se hizo con el método *sham*, generado por el programa del equipo que de manera breve manda impulsos eléctricos durante el primer minuto del tratamiento pero cesa a partir del minuto 2 brindando una neuroestimulación simulada o placebo. El resto de las evaluaciones se realizaron igual que en los grupos anteriores.

Análisis estadístico

Se realizó una evaluación general con estadística descriptiva a la base de datos inicial para establecer las características de la población participante, se realizó también un estudio comparativo entre los parámetros iniciales y los parámetros finales utilizando ANOVA de una o dos vías según el caso, pruebas y evaluación

de distribución y homogeneidad de la muestra, pruebas paramétricas χ^2 para variables cualitativas y t para variables cuantitativas. De no apegarse a la normalidad se utilizaron pruebas no paramétricas Kruskal-Wallis para variables cuantitativas y U de Mann-Whitney para las categóricas.

Para la comparación de variables ordinales con más de una variable de agrupación o la existencia de más de una variable para contrastar se utilizó la prueba de Wilcoxon. Por otra parte, se construyeron modelos lineales generalizados para realizar análisis factoriales multivariados, mientras que para las variables nominales se construyeron modelos no lineales para análisis factoriales multivariáticos.

Los resultados se presentan en medias \pm desviación estándar, en el caso de que la desviación sea igual o mayor a la media se presenta el intervalo de confianza a 95% y de las variables cualitativas se muestran las proporciones y porcentajes obtenidos.

Para evaluar la confiabilidad de la encuesta se utilizó α de Cronbach y para el peso específico de cada ítem en la encuesta el modelo de Mahalanobis.

RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes de los que 50 concluyeron el programa de electroestimulación y la intervención nutricional. Fueron 38 mujeres y 12 hombres (51.4 y 16.2%, respectivamente), todos entre la tercera y la sexta década de la vida con media de edad de 42.6 ± 9.3 años, el peso promedio inicial de los pacientes fue de 95.8 ± 21.3 kg. La talla 1.62 ± 0.1 m y el IMC de 36.7 ± 6.2 kg/m². En cuanto a la lateralidad funcional, 63.5% eran diestros, 2.7% ambidiestros y solo 1.4% con lateralidad izquierda. Los pacientes fueron sorteados y distribuidos en uno

de los tres grupos de estudio. El grupo 1 estuvo conformado por 15 pacientes, el grupo 2 por 15 pacientes y el grupo 3 por 20 pacientes. Aunque la distribución fue aleatoria, existió diferencia en el IMC entre el grupo 1 (dieta con aporte proteico-neuroestimulación) y el grupo 2 (dieta hipocalórica-neuroestimulación) [$p = 0.02$], lo que representó valor de sesgo en la prueba post-hoc de Tukey de 0.017. Todos los parámetros analizados para establecer la inclusión al grupo de estudio se reportaron dentro de rangos normales. **Cuadro 1**

La respuesta a la intervención nutricional fue evaluada por la pérdida de peso, IMC, perímetro de cintura y pérdida en la proporción de grasa corporal, en la que el grupo tratado con dieta con aporte proteico logró una pérdida de peso significativamente mayor (7.38 ± 1.4 kg; IC95% 6.33 a 8.9 kg) con respecto a los tratados con dieta hipocalórica ($p < 0.001$). Los mismos resultados se obtuvieron en el IMC, el perímetro de cintura y el porcentaje de grasa visceral. **Figura 1**

En el análisis de la actividad cerebral se demostró que el denominado radio theta-beta en el estudio basal se encontró muy disminuido en 82% de los pacientes obesos: 76% en los pacientes del grupo 1, 92% en los del grupo 2 y 78% en los del grupo 3, normal en 15.3% y elevado a muy elevado en 15.3% de los pacientes. **Figura 2**

Posterior a la estimulación transcraneal por corriente directa el radio T/B se encontró en los pacientes del grupo 1: 53.8% muy disminuidos, 7.7% disminuido, 23.1% normales y 15.3% con plasticidad neuronal; en el grupo 2: 76% muy disminuidos, 23.1% disminuidos y 7.7% con plasticidad neuronal. Mientras que el grupo 3 mostró 78.9% muy disminuido, 15.7% disminuido y 5.2% normal ($\chi^2 = 22.9$ gl 11 $p = 0.028$). **Figura 3**

Con respecto a las áreas de Brodmann con mayor actividad en el electroencefalograma cuantita-



Cuadro 1. Parámetros antropométricos analizados para establecer inclusión al estudio

| | DAP-neuroestimulación | | | | DHC-neuroestimulación | | | | DHC-SHAM | | | | p | |
|------------------------------|-----------------------|------|-------|----------|-----------------------|------|-------|----------|----------|-------|-------|-------|----------|----------|
| | Media | DS | IC95% | Superior | Media | DS | IC95% | Interior | Superior | Media | DS | IC95% | Interior | Superior |
| Peso | 89.9 | 22.8 | 82.2 | 98.4 | 94.3 | 19.5 | 87.7 | 102.2 | 95.9 | 22.5 | 89.1 | 103.4 | 103.4 | NS |
| Talla | 1.6 | 0.1 | 1.6 | 1.7 | 1.6 | 0.1 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | 0.1 | 1.6 | 1.7 | 1.7 | NS |
| IMC | 33.7 | 5.8 | 31.8 | 35.7 | 38.1 | 7.4 | 35.5 | 40.9 | 35.8 | 5.6 | 34 | 37.5 | 37.5 | 0.02 |
| Perímetro abdominal | 101.8 | 18.4 | 95.8 | 108.4 | 107.3 | 16 | 102 | 113.6 | 106.4 | 15.9 | 101.3 | 111.6 | 111.6 | NS |
| Porcentaje de grasa corporal | 39.9 | 3.5 | 38.5 | 41.2 | 42.6 | 5.5 | 40.6 | 44.6 | 40.1 | 3.7 | 39 | 41.2 | 41.2 | NS |
| Masa muscular | 48.5 | 10.5 | 44.9 | 52.4 | 48.4 | 8.4 | 45.7 | 51.6 | 51.9 | 12.1 | 48.4 | 56.1 | 56.1 | NS |
| Masa ósea | 5 | 1.3 | 4.6 | 5.5 | 5.2 | 1.1 | 4.9 | 5.7 | 5.4 | 1.2 | 5 | 5.8 | 5.8 | NS |
| Grasa visceral | 15.9 | 2.5 | 14.9 | 16.8 | 17.5 | 2.4 | 16.6 | 18.3 | 16.3 | 1.9 | 15.7 | 16.9 | 16.9 | NS |

DAP: dieta de aporte proteico; DHC: dieta hipocalórica.

tivo basal de los pacientes electroestimulados se reportaron en orden de frecuencia el área 37 reportada activa en 22 pacientes, las áreas 9, 18 y 19 reportadas activas en 18 pacientes, las áreas 6 y 40 en 17 pacientes, el área 7 en 16 pacientes, las áreas 21, 32 y 39 en 15 pacientes y las áreas 10, 11 y 31 en 14 pacientes.

En el estudio posterior a la electroestimulación los cambios fueron evidentes mostrando que el área 40 se presentó activa en 20 pacientes, el área 5 en 16 pacientes, el área 6 en 13, el área 31 en 12, el área 39 en 11, el área 7 en 10, las áreas 38, 13, en 9 y 8 pacientes, respectivamente, las áreas 19 y 22 en 7 pacientes. Llamó la atención que las áreas de la corteza prefrontal que tienen que ver con el olfato y el gusto, además de separar los impulsos placenteros y no placenteros, se encontraron inactivas después de la electroestimulación.

Con la finalidad de dar una explicación al hallazgo anterior se analizaron las diferencias en la amplitud (mV) de las ondas theta en F3 encontrando que disminuyó 0.41 ± 0.33 mV en 65% de los pacientes sometidos a electroestimulación, mientras que en los pacientes no estimulados esta disminución se observó solo en 20% de los pacientes y correspondió a 0.63 ± 0.39 mV ($f = 5.3$, $g1$, $p = 0.02$). En la banda de frecuencia alfa en esta misma derivación la proporción de disminución fue mayor para los pacientes neuroestimulados: 71.5% 1.49 ± 1.75 mV con IC95% de 0.86 a 2.35 mV, lo que podría explicar el cambio en la activación específicamente del área 9 de Brodman. El mismo comportamiento se observó en el resto de las derivaciones del hemisferio dominante.

El análisis tiempo-frecuencia aplicado a los datos EEG en la tarea visual GO-NOGO (ECPT) demuestra claramente las alteraciones en los bucles prefrontales y nigro-estriados y los cambios de sincronización entre ellas una vez terminadas las sesiones de neuroestimulación,

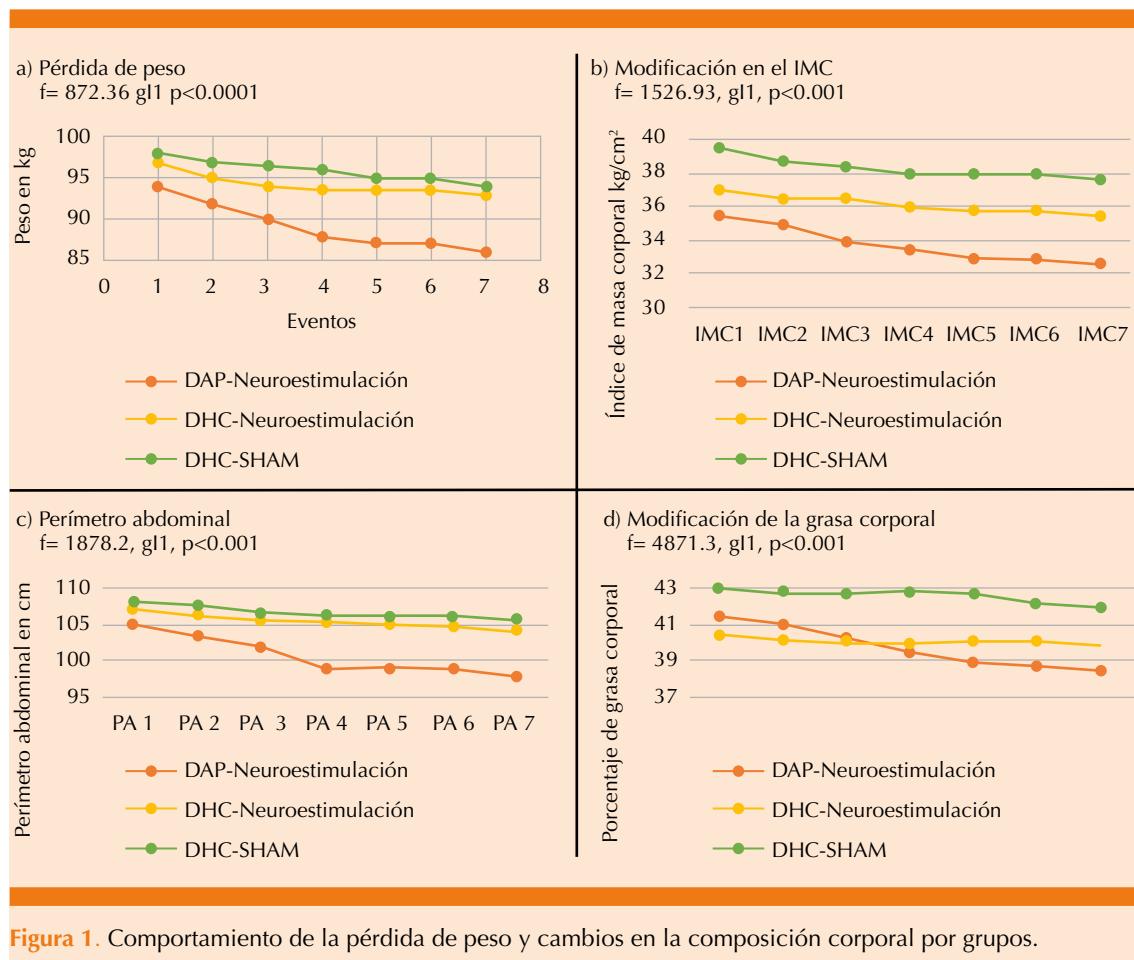


Figura 1. Comportamiento de la pérdida de peso y cambios en la composición corporal por grupos.

así como los cambios en el rango de frecuencias en que vibran las células de dichos circuitos y todos los correlacionados con ellos negativa o positivamente. Comparamos el grado de *phase locking* – factor P-L para diferentes bandas de frecuencia en respuesta a estímulos visuales recibidos durante tres segundos para los tres grupos del estudio y los resultados muestran cambios muy importantes de las bandas de frecuencia por encima de 16 Hz después de la neuroestimulación fundamentalmente en electrodos frontotemporales del hemisferio dominante, permaneciendo el factor P-L elevado para los individuos no neuroestimulados en dichas áreas corticales ($p = 0.02$). Este hallazgo sugiere que

los potenciales evocados visuales tardíos están muy deficientemente sincronizados en pacientes obesos, al igual que están desincronizados en pacientes con trastornos del neurodesarrollo o con problemas en bucles fronto-nigro-estriados.

DISCUSIÓN

Al tener en cuenta los datos analizados, parece confirmarse en la muestra estudiada que existe relación estadísticamente significativa entre el aumento de la plasticidad cerebral, el equilibrio eléctrico y bioquímico neuronal y la regulación emocional en el control de la conducta alimentaria que influye directamente en la calidad de

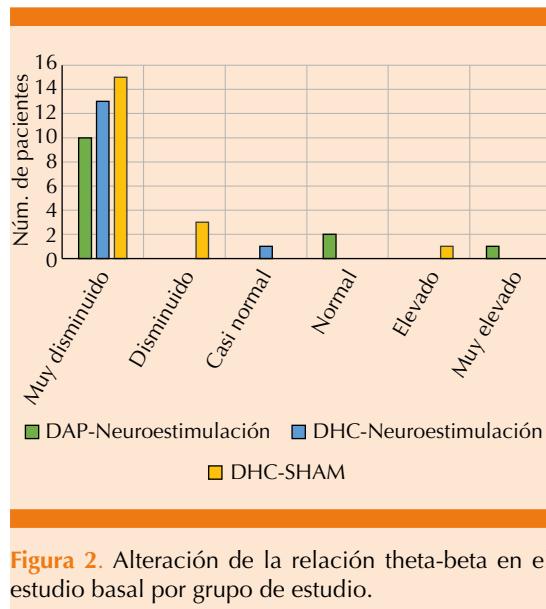


Figura 2. Alteración de la relación theta-beta en el estudio basal por grupo de estudio.

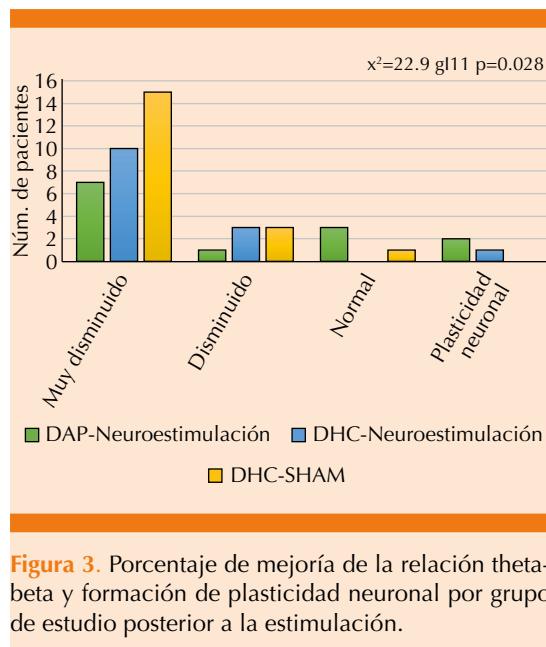


Figura 3. Porcentaje de mejoría de la relación theta-beta y formación de plasticidad neuronal por grupo de estudio posterior a la estimulación.

vida y la disminución del peso en los pacientes con obesidad.

En relación con la pérdida ponderal, ésta fue mayor en los pacientes que recibieron neuro-

estimulación combinada con dieta con aporte proteico, debido a los efectos anorexigénicos ya conocidos de la misma y a la capacidad de favorecer el equilibrio bioquímico cerebral.

Tal como lo muestran diversos estudios de neuroimagen en la disfunción cerebral en la obesidad, se encontró una lateralidad de predominio diestra que implica mayor funcionamiento hemisférico izquierdo.

El aumento en la plasticidad cerebral se encontró únicamente en los pacientes que recibieron neuroestimulación (grupo 1 15.3%, 7.7%) demostrando que aunque la neuronutrición juega un papel fundamental para mejorar las funciones cognitivas y emocionales cerebrales, no es suficiente para generar modificaciones en la citoestructura neuronal que influyan en el crecimiento dendrítico y favorezcan la plasticidad cerebral, tal como se logra con la neuroestimulación eléctrica transcraneal.²⁵

Otra consecuencia importante de la estimulación transcraneal por corriente directa fue el equilibrio de las ondas cerebrales, mismo que se ve reflejado en el radio theta-beta, donde la presencia exagerada de ondas theta es indicador de lento procesamiento de la información declarativa, relacionado con menor plasticidad cerebral y cierto retraso en la maduración bioeléctrica que también puede relacionarse con problemas psicoafectivos. Las ondas beta en exceso se asocian con trastornos de ansiedad, insomnio y alteraciones de índole obsesivo-compulsivo. Por tanto, un radio theta-beta disminuido se relaciona con trastornos del estado de ánimo y un radio elevado con retroceso del neurodesarrollo. En el electroencefalograma cuantitativo basal 82% de los pacientes mostró el radio muy disminuido. Al término del tratamiento los pacientes que tuvieron modificación importante fueron los expuestos a estimulación transcraneal por corriente directa: en el grupo 1 se encontró

una mejoría importante pasando de 76% previo al tratamiento a 53.8% posterior al mismo. En el grupo 2 pasó de 92 a 76%, mientras que en el grupo 3 permaneció intacto el porcentaje (78%).

El hallazgo de las áreas de Brodmann (AB) con hiperexcitabilidad previas al tratamiento fueron predominantemente por orden de frecuencia, la corteza occipitotemporal (AB 37), prefrontal (AB 9) y occipital (AB 18 y 19).^{26,27}

La corteza prefrontal dorsolateral caracterizada por el área de Brodmann 9 es parte de la neo-corteza y está relacionada con los procesos de planeación que en su mayor parte se consideran funciones ejecutivas, esenciales para el establecimiento de la “voluntad” del paciente.

Posterior al tratamiento con estimulación transcraneal por corriente directa por un efecto compensatorio y como respuesta a la regulación de los potenciales de acción de la excitabilidad de la membrana neuronal, se obtuvo la activación principalmente de las áreas 40, 5, 6 y 31, mostrando que, junto con el lóbulo frontal, el lóbulo parietal representa la mayor expansión de la evolución en términos de tamaño cortical.^{27,28,29}

El área de Brodmann 31, conocida como corteza cingular dorsal posterior, es la encargada del procesamiento de la emoción y el reconocimiento^{27,30} y se encarga del procesamiento visual espacial. Está en estrecha relación con el área 29, denominada retroesplenial, que se encarga de actividades en las que está implicada la memoria. Esta última área tiene conexiones, a su vez, con el núcleo talámico anterior.³⁰

La trascendencia del equilibrio funcional eléctrico en las zonas somatosensoriales en el paciente con obesidad parece verse reflejada también en la preferencia de sabores, debido a que al final encontramos una disminución de la

preferencia por sabores dulces, lo que nos hace suponer una mejoría en la liberación de dopamina y, por tanto, el equilibrio de la respuesta del sistema mesolímbico, con lo que podemos determinar que es fundamental la regulación de la percepción multisensorial en los pacientes con obesidad que generan una respuesta de manera automática; sin embargo, el punto decisivo para el control de la conducta sin hacer referencia específicamente a la conducta alimentaria, está determinado por el cambio de la respuesta automática al procesamiento consciente de dicha percepción.

CONCLUSIONES

La estimulación transcraneal por corriente directa favorece la disminución de la preferencia alimentaria a carbohidratos aumentando el control cognitivo y disminuyendo el mecanismo de recompensa alimentario. Asimismo, aumenta la plasticidad cerebral, lo que favorece las funciones cerebrales cognitivas y emocionales en un periodo corto, resultado que puede potencializarse con la administración de fármacos secundario al equilibrio bioquímico. Esta terapia tiene gran efecto porque mejora la toma de decisiones, la solución de problemas, el establecimiento de metas, la conclusión de proyectos, la tolerancia a la frustración y el control emocional, dando al paciente obeso las herramientas necesarias para el adecuado apego al tratamiento y así, devolverle *la voluntad perdida*.

Desarrollar nuevas herramientas para tratar y comprender la biología y la heterogeneidad de la conducta alimentaria humana, incluso la posibilidad de aceptar la relación directa comida-adicción, logrando métodos no invasivos, indoloros y bien tolerados, que además de ser reproducibles puedan ser validados por diferentes grupos de investigación, proporciona una nueva y eficaz alternativa para el tratamiento de la obesidad.



Agradecimientos

Agradecemos a Productos Medix, SA de CV (Medix®) por su apoyo y patrocinio para realizar esta investigación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud | Obesidad y sobrepeso. (2016). WHO. Retrieved from <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/es>.
2. González ZLI, Giraldo GNA, Estrada RA, Muñoz RAL, et al. La adherencia al tratamiento nutricional y composición corporal: un estudio transversal en pacientes con obesidad o sobrepeso. Rev Chilena de Nutr 2007; 34 (1): 46-54. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182007000100005>.
3. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, et al. Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. N Engl J Med 2010; 363: 2102-13. doi: 10.1056/NEJMoa1007137.
4. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. Am J Clin Nutr 2006; 83: 260-74. doi: 10.1093/ajcn/83.2.260.
5. Carnell S, Gibson C, Benson L, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. Obes Res 2012; 13 (1): 43-56. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
6. Alonso-Alonso M, Woods SC, Pelchat M, Grigson PS, et al. Food reward system: current perspectives and future research needs. Nutr Rev 2015; 73 (5): 296-307. doi: 10.1093/nutrit/nuv002.
7. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. Nature Rev Endocrinol 2013; 9 (10): 584-597. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.136>.
8. Skoranski AM, Most SB, Lutz-Stehl M, Hoffman JE, et al. Response monitoring and cognitive control in childhood obesity. Biol Psychol 2013; 92 (2): 199-204. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.001>.
9. Delparigi A, Chen K, Salbe A, Hill J, et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. Int J Obes 2007; 31: 440-448. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803431>.
10. McCaffery JM, Haley AP, Sweet LH, Phelan S, et al. Differential functional magnetic resonance imaging response to food pictures in successful weight-loss maintainers relative to normal-weight and obese controls. Am J Clin Nutr 2009; 90 (4): 928-934. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27924>.
11. Vainik U, Dagher A, Dubé L, Fellows LK. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2013; 3711 (3). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.008>.
12. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. Proceed Nat Acad Sci USAmerica 1999; 96 (8): 4569-74. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.8.4569>.
13. Babiloni C, Del Percio C, Valenzano A, Marzano N, et al. Frontal attentional responses to food size are abnormal in obese subjects: An electroencephalographic study. Clin Neurophysiol 2009; 120 (8): 1441-1448. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.012>.
14. Duffy FH, Hughes JR, Miranda F, Bernad P, et al. Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice. Clinical EEG Neuroscience 1994; 25 (4): vi-xxii. <https://doi.org/10.1177/155005949402500403>.
15. Gluck ME, Alonso-Alonso M, Piaggi P, Weise CM, et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. Obesity 2015; 23: 2149-2156. <https://doi.org/10.1002/oby.21313>.
16. Kringsbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. Nature Reviews Neuroscience 2005; 6 (9): 691-702. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>.
17. Datta A, Truong D, Minhas P, Parra LC, et al. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. Front Psychiatr 2012; 3: 91. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00091>.
18. Kirkwood A, Rioult MG, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. Nature 1996; 381 (6582): 526-528. <https://doi.org/10.1038/381526a0>.
19. Truong DQ, Magerowski G, Blackburn GL, Bikson M, et al. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. NeuroImage: Clinical 2013; 2 (1): 759-766. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.05.011>.
20. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. Appetite 2008; 51 (1): 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.09.016>.
21. McClelland J, Bozhilova N, Campbell I, Schmidt U. (2013, November). A systematic review of the effects of neuro-modulation on eating and body weight: Evidence from human and animal studies. Eur Eat Disord Rev 2013; 21 (6): 436-55. <https://doi.org/10.1002/erv.2256>.
22. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. The Neuroscientist 2011; 17 (1): 37-53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>.
23. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neuroreport 2005; 16 (14): 1551-1555. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000177010.44602.5e>.

24. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arth Rheum* 2006; 54 (12): 3988-3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>.
25. Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone A. Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Neurol* 2011; 53 (4): 209-225. <https://doi.org/10.33588/rn.5304.2011072>.
26. Department of Systems Neuroscience, Fukushima Medical University School of Medicine. Brodmann Areas 27, 28, 36 and 37: The Parahippocampal and the Fusiform Gyri. 2017; 69 (4): 439-451. doi. 10.11477/mf.1416200762.
27. Gustavo-Ramón S. Apuntes de la asignatura Conocimiento Corporal II. Instituto Universitario de Educación Física, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Actualización: mayo de 2008: 1-18.
28. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de neurociencia. 4^a edición. Madrid: McGrawHill-Interamericana, 2001.
29. Procyk E, Goldman-Rakic PS. Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J Neurosci* 2006; 26: 11313-11323. doi. 10.1523/JNEUROSCI.2157-06.2006.
30. González-Bonet LG, Piquer-Belloch J. Correlación anatomo-clínica de las neoplasias frontomesiales: cíngulo anterior, área septal y rodilla del cuerpo caloso. *Neuroanatomía* 2016; 5: 33-43.

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.



Evolución de la opinión de los familiares sobre la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes ancianos

Evolution of the opinion of relatives on the limitation of therapeutic effort in elderly patients.

Gema Navarro-Jiménez,¹ Antonio Blanco-Portillo,¹ Manuel Pérez-Figueras,¹ Elia Pérez-Fernández,² Rebeca García-Caballero,³ María Velasco-Arribas¹

Resumen

OBJETIVOS: Describir la opinión de familiares sobre intervenciones diagnóstico-terapéuticas en pacientes ancianos ingresados en el servicio de Medicina Interna y valorar su evolución tras 12 años.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional en el que durante 3 meses de 2016 se distribuyó una encuesta a familiares de pacientes mayores de 75 años ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España. Evaluamos su opinión sobre maniobras diagnóstico-terapéuticas puntuando del 1 al 5 el acuerdo (1: nunca y 5: siempre). Describimos diferencias según edad, dependencia, comorbilidad y demencia del paciente y comparamos los resultados con los obtenidos en 2004.

RESULTADOS: Se incluyeron datos de 71 pacientes, 57.7% hombres de 85 ± 6 años. El mayor acuerdo se obtuvo en sueroterapia (89%) y analgesia (84%), el menor en sonda nasogástrica (41%), readmisión (43%) y diagnóstico invasivo (43%). En comparación con 2004, hubo más acuerdo en 2016 con reanimación cardiopulmonar, pruebas invasivas, tratamiento antibiótico vía IV, tratamiento antibiótico vía IV repetida y sueroterapia.

CONCLUSIONES: Los familiares de pacientes se mostraron favorables a realizar maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas, independientemente de la comorbilidad, dependencia y deterioro cognitivo. Esta actitud se mantuvo tras 12 años.

PALABRAS CLAVE: Ancianos; tratamiento antibiótico; cuidados paliativos.

Abstract

OBJECTIVES: To describe the opinion of relatives about diagnostic-therapeutic interventions in elderly patients admitted at Internal Medicine service and to assess evolution after 12 years.

MATERIALS AND METHODS: An observational study in which during 3 months of 2016 a survey was distributed to relatives of patients older than 75 years admitted to Internal Medicine of the Fundación Alcorcón Hospital. We evaluated the opinion about diagnostic-therapeutic procedures, punctuating from 1 to 5 the agreement (1: never and 5: always). We describe differences according to age, dependence, comorbidity and dementia of the patient and compare the results with those obtained in 2004.

RESULTS: Data from 71 patients were included, 57.7% men, 85 ± 6 years old. The greatest agreement was obtained in fluid therapy (89%) and analgesia (84%), the lowest in nasogastric tube (41%), readmission (43%) and invasive diagnosis (43%). Compared to 2004, there was more agreement in 2016 with cardiovascular resuscitation, invasive tests, IV antibiotic therapy, repeated IV antibiotic therapy and serum therapy.

CONCLUSIONS: Family members of patients were favourable to perform invasive diagnostic and therapeutic procedures, independently of comorbidity, dependence and cognitive deterioration. This attitude was maintained after 12 years.

KEYWORDS: Elderly; Antibiotic therapy; Palliative care.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Unidad de investigación.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España.

Recibido: 15 de octubre 2019

Aceptado: 3 de febrero 2020

Correspondencia

Gema Navarro Jiménez
gema.nv@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Navarro-Jiménez G, Blanco-Portillo A, Pérez-Figueras M, Pérez-Fernández E, et al. Evolución de la opinión de los familiares sobre la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes ancianos. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 45-55.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3596>

ANTECEDENTES

En la práctica clínica diaria es habitual encontrar pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo; en estos pacientes juega un papel importante la disponibilidad o no de instrucciones previas.¹ Según datos del ministerio de Sanidad, en enero de 2019 existían 278,368 inscripciones en el registro nacional de instrucciones previas,² lo que supone solo 0.5% de la población total. De acuerdo con esta cifra, en muchos casos la toma de decisiones recae en los familiares y éstos pueden ser reacios a la adecuación del esfuerzo terapéutico,^{3,4} ya sea por dificultad para asumir la posibilidad de muerte o por sentimientos de culpa.¹ La opinión de los familiares al respecto de la toma de decisiones en pacientes con edad avanzada y deterioro cognitivo se ha evaluado poco^{5,6} hasta el momento. En 2004, en nuestro centro, se llevó a cabo un trabajo⁷ que valoraba el grado de intervención considerado adecuado por los familiares de los pacientes ancianos con distintos grados de demencia o incapacidad, en él, se observó una actitud en su mayor parte intervencionista sin mostrar diferencias en función del deterioro cognitivo y la dependencia de los pacientes.

Desde la conclusión de ese estudio, se ha producido el desarrollo normativo por comunidades autónomas de la Ley de Autonomía del Paciente.⁸ En concreto, en la Comunidad de Madrid, se ha regulado el ejercicio del derecho a formular instrucciones previas en el ámbito sanitario mediante la ley 3/2005⁹ y se ha creado un registro de las mismas. Asimismo, se aprobó recientemente la ley 4/2017¹⁰ de derechos y garantías de las personas en el proceso de morir.

Por otro lado, en este tiempo se desarrollaron en nuestro centro varias actividades que han dado mayor visibilidad a la toma de decisiones en el final de la vida,¹¹ como la puesta en marcha de una estructura en cuidados paliativos y

el desarrollo de un proyecto de investigación con grupos focales multiprofesionales y con pacientes para evaluar el grado de conocimiento y apego a las instrucciones previas.¹²

A pesar de los avances en el ámbito de la legislación y de la implementación de los cuidados paliativos en los centros sanitarios, aún existe un importante desconocimiento sobre aspectos como la limitación del esfuerzo terapéutico, la existencia de voluntades anticipadas y el significado de éstas¹³ o el uso de los cuidados paliativos,¹⁴ tanto entre los pacientes como entre sus familiares.

Para valorar el efecto de estos cambios legislativos que deberían haber trascendido a la sociedad, diseñamos este estudio. El objetivo es describir la situación actual y la evolución de la opinión de los familiares sobre intervenciones terapéuticas en los pacientes ancianos con distintos grados de demencia, comorbilidad e incapacidad que ingresan al servicio de Medicina Interna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, llevado a cabo en la Unidad de hospitalización de Medicina Interna en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España, que cuenta con un área de 150,000 habitantes. Se utilizó el mismo cuestionario del estudio realizado en 2004 en el mismo centro. **Anexo**

Durante los meses de junio, julio y agosto de 2016, se distribuyó en las primeras 24-48 horas del ingreso una encuesta autoadministrada entre los familiares o cuidadores de todos los pacientes mayores de 75 años ingresados en un área de medicina interna; podía ser cumplimentada por ellos mismos o por otra persona designada. Los familiares con alteraciones cognitivas o físicas que impidieran contestar la encuesta estaban



excluidos, aunque no hubo ningún caso. Junto con la encuesta, en todos los casos, se entregó un consentimiento informado en el que se solicitaba autorización para poder acceder a la historia clínica del paciente. Los pacientes sin deterioro cognitivo fueron informados y ellos mismos consintieron; en el caso de pacientes con demencia, fueron sus representantes los que autorizaron.

En la encuesta se invitaba al familiar a evaluar, en una escala ordinal, su opinión acerca de la conveniencia de realizar ciertas maniobras diagnósticas y terapéuticas: reanimación cardiopulmonar (RCP), endoscopia, punción diagnóstica o terapéutica, pruebas de imagen como tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM), transfusión, antibióticos intravenosos (IV), antibióticos intravenosos de forma repetida, sonda nasogástrica (SNG), oxigenoterapia, sueros y analgesia. Se puntuó del 1 al 5 en función de la aceptación expresada para cada una de las intervenciones (nunca, excepcionalmente, no sé, en la mayor parte de circunstancias, siempre), siendo 1 nunca y 5 siempre.

Asimismo, se preguntó sobre el domicilio habitual del paciente (residencia, domicilio con o sin ayuda o domicilio de algún familiar) y el grado de parentesco (hijo/a, nieto/a, cónyuge y otros). Posteriormente, de la historia clínica se recogieron variables demográficas (edad y sexo), variables de comorbilidad necesarias para el cálculo del índice de Charlson¹⁵ (mortalidad esperada al año: 0 puntos, 12%; 1-2 puntos, 26%; 3-4 puntos, 52%; > 5 puntos, 85%), grado de demencia mediante la escala Clinical Dementia Rating¹⁶ (0-4 puntos, demencia leve; 4-15.5 puntos, demencia moderada; > 15 puntos, demencia severa) y grado de dependencia mediante la puntuación en la escala Barthel¹⁷ realizada por enfermería al ingreso (100 puntos, independiente; > 60 dependencia leve; 40-55

dependencia moderada; 20-35 dependencia severa; < 20 dependencia total).

El estudio se realizó de acuerdo con los criterios de buena práctica clínica y la Declaración de Helsinki¹⁸ y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar o mediana para las variables continuas y como porcentajes para las variables cualitativas. Los intervalos de confianza se han calculado mediante método binomial exacto. Se realizó ajuste a la normalidad y homogeneidad de variancias en los casos en los que fue necesario mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las respuestas con la encuesta de 2004 se utilizó la prueba χ^2 y la prueba de Fisher cuando la frecuencia esperada es menor de 5. La misma metodología se aplicó para estudiar las diferencias en función de edad, sexo, Charlson, Barthel y demencia. Se consideró significación estadística un valor de p menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Se repartieron 85 encuestas de las que 14 se descartaron por defectos en la cumplimentación. Se analizaron, por tanto, los datos de 71 pacientes mayores de 75 años que ingresaron en medicina interna.

El 42.3% (30 pacientes) eran mujeres, la edad media fue de 85 ± 6 años, 71% eran mayores de 80 años. La puntuación media obtenida en el índice Barthel fue de 49.71 ± 36.9 y 81.4% (57 pacientes) tuvieron una puntuación < 60, lo que se traduce en dependencia moderada-severa. Respecto al índice de Charlson, la puntuación media obtenida fue de 2.6 ± 1.5 y 49.3% (35 pacientes) tenían un índice Charlson mayor de 3, es decir, elevada comorbilidad con mortalidad

esperada al año de al menos 52%. La mayoría de los pacientes (52%) vivía en domicilio propio con o sin cuidador (38 y 14%, respectivamente) y en cuanto al grado de parentesco del familiar que contestó la encuesta, la mayoría (80%) eran hija/o. **Cuadro 1**

En términos generales, más de 40% de los familiares estuvo de acuerdo con la realización de maniobras diagnósticas y terapéuticas “siempre”.

Cuadro 1. Características de los pacientes (2016)

| | |
|--|---------|
| Edad, años media ± desviación estándar | 85 ± 6 |
| Sexo, mujeres, n (%) | 30 (42) |
| Dependencia, n (%) | |
| Total | 25 (35) |
| Severa | 16 (23) |
| Moderada | 16 (23) |
| Leve | 2 (3) |
| Independencia | 12 (16) |
| Muerte esperada al año, n (%) | |
| 12% | 4 (6) |
| 26% | 32 (45) |
| 52% | 25 (35) |
| 85% | 10 (14) |
| Demencia, n (%) | |
| No | 43 (60) |
| Leve | 10 (14) |
| Moderada | 9 (13) |
| Grave | 9 (13) |
| Grado de parentesco, n (%) | |
| Hijo/a | 56 (80) |
| Cónyuge | 5 (6) |
| Nieto/a | 5(6) |
| Otros | 8 (7) |
| Lugar de residencia, n (%) | |
| Institucionalizado | 15 (21) |
| Domicilio propio con cuidador | 27 (39) |
| Domicilio propio sin cuidador | 10 (14) |
| Domicilio de familiar | 16 (22) |
| Domicilio rotante | 2 (3) |

Las maniobras en las que se consideró su realización “siempre” con más frecuencia fueron el uso de sueroterapia (89%; IC95%: 79-95%) y analgesia (84%; IC95%: 74-92%). Por el contrario, las que se eligieron con menos frecuencia fueron la colocación de sonda nasogástrica (41%; IC95%: 30-54%), el reingreso (43%; IC95%: 31-55%) y la realización de pruebas diagnósticas invasivas (43%; IC95%: 32-56%). **Figura 1**

Al ajustar los resultados según la edad del paciente, sexo, grado de demencia y puntuaciones en el índice de Barthel y Charlson, observamos que los resultados no varían de forma significativa salvo en tres circunstancias: menor aceptación de uso de SNG en pacientes con demencia moderada/grave (22 vs 48%, $p = 0.025$), menor aceptación de reingreso en pacientes mayores de 80 años (37 vs 58%, $p = 0.034$) y menor aceptación de reanimación cardiopulmonar en pacientes con índice de Barthel < 60 (45 vs 69%, $p = 0.05$). No se encontraron diferencias al corregir por la mortalidad esperada al año (índice de Charlson) y el sexo.

Para valorar la evolución en el tiempo de la opinión de los familiares, se compararon los datos de 2016 con los obtenidos en 2004. **Cuadro 2**

En resumen, en 2004, la edad media de los pacientes fue de 84.4 ± 5.3 años y 68% eran mujeres. La puntuación media obtenida en el índice Barthel fue de 51.1 ± 37.4 ; 49.5% de pacientes tenía demencia grave y 28% vivía en residencia. En ese momento, la voluntad de los familiares fue favorable a la realización de maniobras diagnósticas o terapéuticas, incluidas las invasivas, acercándose el porcentaje de familiares que aceptaban realizar *siempre* cada una de las intervenciones a 80-85%.⁷

Al comparar los resultados, observamos que los familiares de pacientes ingresados en 2016 aceptarían con más frecuencia que en 2004 y de

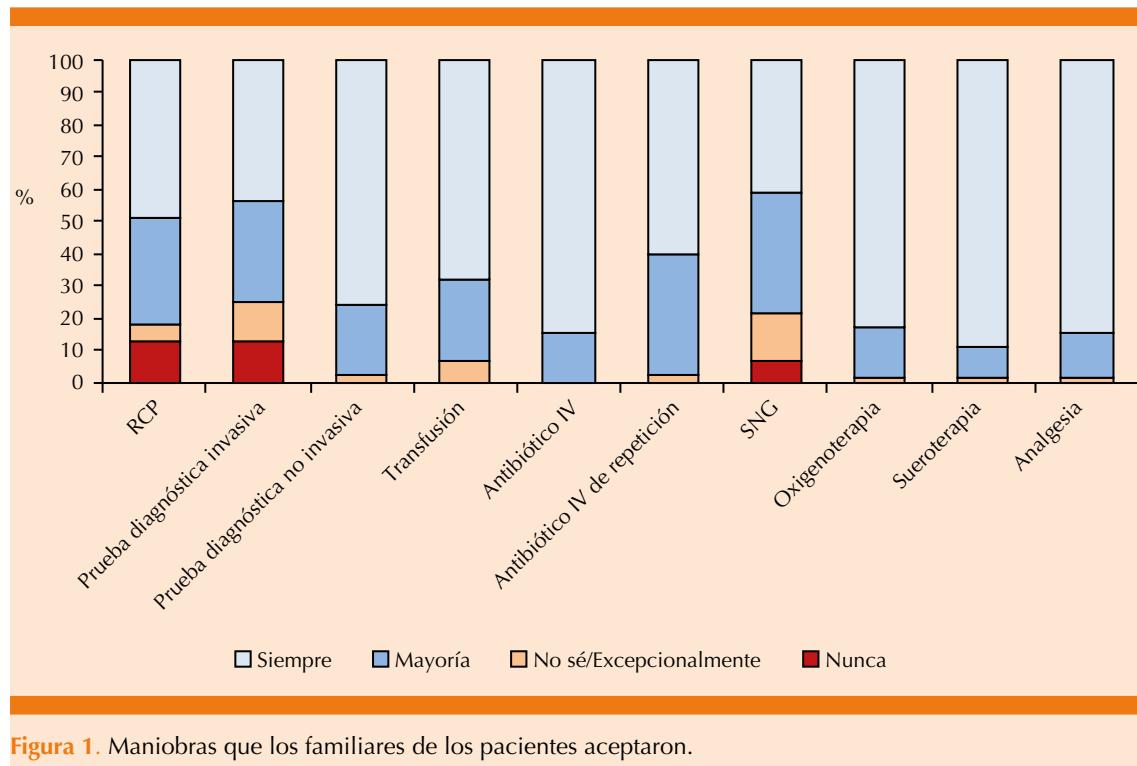


Figura 1. Maniobras que los familiares de los pacientes aceptaron.

forma significativa realizar maniobras de RCP (81 vs 73%, p = 0.027), pruebas diagnósticas invasivas (75 vs 55%, p < 0.001), uso de tratamiento antibiótico vía IV (100 vs 88%, p < 0,001) y tratamiento antibiótico vía IV de repetición (97 vs 77%, p = 0.001). No hubo diferencias significativas en el resto de las variables.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que, en general, los familiares de los pacientes de nuestra área tienen una actitud proactiva en cuanto a la realización de pruebas e inicio de tratamientos en pacientes mayores de 75 años. Esta actitud apenas se modifica a pesar de que se trate de pacientes añosos, con deterioro cognitivo avanzado y elevada comorbilidad. Muy pocos estudios han evaluado la opinión de los familiares en el manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes y

los que lo han hecho confirman la actitud intervencionista de los mismos.³ Este trabajo aporta un nuevo punto de vista de este aspecto porque otros trabajos similares se han realizado en entornos diferentes, como pacientes oncológicos terminales¹⁹ y cuidados críticos.⁵

Asimismo, las dos poblaciones analizadas en el estudio (de 2004 y 2016), aunque eran diferentes en cuanto a sexo (68% mujeres vs 42%) y existencia de demencia (49.5 vs 26%), eran similares en cuanto a la edad media (84 vs 85 años), puntuación media en el índice de Barthel (51 vs 50) y porcentaje de pacientes institucionalizados (28 vs 21), lo que da mayor validez a las comparaciones y fortaleza al estudio.

Al comparar los resultados actuales con los recogidos en el estudio realizado en 2004, observamos que la opinión de los familiares

Cuadro 2. Diferencias en el porcentaje de respuestas entre los años 2004 y 2016

| | Año | Nunca | No sé/ excepcionalmente | Mayoría | Siempre | p |
|---------------------------------------|------|-------|----------------------------|---------|---------|--------|
| Reanimación cardiopulmonar | 2016 | 12.7 | 5.6 | 32.4 | 49.3 | 0.027 |
| | 2004 | 7 | 20 | 35 | 38 | |
| Prueba diagnóstica invasiva | 2016 | 12.7 | 12.7 | 31 | 43.7 | <0.001 |
| | 2004 | 5 | 40 | 15 | 40 | |
| Prueba diagnóstica no invasiva | 2016 | 0 | 2.8 | 21.1 | 76.1 | 0.14 |
| | 2004 | 3 | 2 | 11 | 84 | |
| Transfusión | 2016 | 0 | 7 | 25.4 | 67.6 | 0.099 |
| | 2004 | 1 | 12 | 13 | 74 | |
| Antibiótico intravenoso | 2016 | 0 | 0 | 15.5 | 84.5 | 0.003 |
| | 2004 | 1 | 11 | 8 | 80 | |
| Antibiótico intravenoso de repetición | 2016 | 0 | 2.8 | 36.6 | 60.6 | 0.001 |
| | 2004 | 1 | 22 | 28 | 49 | |
| Sonda nasogástrica | 2016 | 7.1 | 14.3 | 37.1 | 41.4 | 0.178 |
| | 2004 | 8 | 26 | 25 | 41 | |
| Oxigenoterapia | 2016 | 0 | 1.4 | 15.5 | 83.1 | 0.182 |
| | 2004 | 0 | 4 | 8 | 88 | |
| Sueroterapia | 2016 | 0 | 1.4 | 9.9 | 88.7 | 0.004 |
| | 2004 | 0 | 6 | 1 | 93 | |
| Analgesia | 2016 | 0 | 1.4 | 14.1 | 84.5 | 0.14 |
| | 2004 | 0 | 6 | 8 | 86 | |

Prueba χ^2 y de Fisher cuando la frecuencia esperada es menor de 5.

Se consideraron pruebas diagnósticas invasivas las endoscópicas y las punciones diagnósticas y prueba diagnóstica no invasiva las pruebas de imagen (tomografía computada, resonancia magnética).

ha evolucionado hacia mayor proactividad en aspectos como la RCP, la administración de tratamiento antibiótico y sueroterapia y las maniobras diagnósticas invasivas.

Esta evolución podría explicarse por varios motivos, como en el estudio anterior, la encuesta se entregó en las primeras horas de ingreso del paciente, lo que puede influir en las expectativas de curación de los familiares. La opinión de los familiares también podría estar explicada por tener éstos una expectativa de vida alta sobre sus familiares; en un estudio reciente llevado a cabo por Loizeau y su grupo²⁰ en varias residencias

de Estados Unidos se observó que los familiares cercanos que creían que su familiar tenía una expectativa de vida inferior a seis meses eran más reacios a intervenciones agresivas.

También existe gran desconocimiento por parte de pacientes y familiares sobre diversos aspectos del final de la vida. Así se evidenció en la Comunidad de Madrid en el estudio de Molina y colaboradores,¹² en el que se encuestó a pacientes o familiares de pacientes ingresados sobre el conocimiento de las instrucciones previas. Solo 4.5% conocía su existencia cinco años después de su implementación.



Como causa adicional de la actitud más intervencionista de la población en 2016 que en 2004 hay que señalar el cambio que ha experimentado la sociedad en los últimos años. La evolución ha sido hacia una sociedad de mayor consumo acostumbrada a disponer de un número cada vez mayor de recursos obtenidos de forma inmediata, lo que puede haber tenido un papel importante en la mentalidad tan proactiva de los familiares de ancianos ingresados en medicina interna.

Creemos que en este proceso de toma de decisiones al final de la vida es fundamental el papel del profesional sanitario. La importancia de este papel ya se ha valorado en su entorno, como los cuidados críticos. Así, en el estudio de Cook y su grupo²¹ se observó que en pacientes críticos la retirada de la ventilación mecánica invasiva se relacionaba sobre todo con la opinión del médico sobre limitación del esfuerzo terapéutico (lo que puede influir en los familiares) y sobre las preferencias del paciente.

En general, el profesional sanitario suele ser más partidario de ser conservador cuando se trata de pacientes ancianos. En el estudio de Muñoz-Camargo y colaboradores²² se encuestó a 189 profesionales sanitarios y 93% era contrario a la distanásia (prolongación médicaamente inútil de la agonía de un paciente sin perspectiva de cura²³) y en general mostraban una actitud contraria al uso de medidas invasivas. En la misma línea, en un estudio publicado por García-Caballero y colaboradores²⁴ se observó que la prescripción de medidas de LET es muy frecuente en los pacientes que fallecen en un centro hospitalario, entre ellas la expresión de “no usar medidas agresivas”.

Sin embargo, aún existe desinformación y áreas de mejora también entre los profesionales, tal como se demostró en el artículo de Martínez-Gimeno y su grupo²⁵ en el que casi la mitad de los encuestados no conocían la regulación

de las voluntades anticipadas en la Comunidad de Madrid.

Por tanto, parece necesaria mayor formación de los profesionales y de los pacientes y sus familiares. Con esta formación traducida en iniciar desde el ingreso un planteamiento de manejo conservador por parte del profesional médico, es esperable que los familiares también se muestren partidarios de este enfoque.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, la muestra del estudio actual ha sido menor que la del estudio previo, 71 pacientes frente a 115, probablemente debido a la pérdida de población que tuvo lugar tras la apertura de un nuevo hospital en el área en 2012 que acogió una parte importante del área previa. Debido a que no existen muchos trabajos que evalúen estos aspectos, parece relevante la información que aporta, aunque el número haya quedado reducido. Otro de los cambios que tuvieron lugar con el cambio de área es que el grado de demencia de los pacientes en el periodo del estudio actual ha sido globalmente menor (49% en 2004 vs 26% en 2016) probablemente debido a que en 2004 el número de residencias pertenecientes al área era de 33 frente a 2 en 2016; este hecho podría justificar la actitud más intervencionista de los familiares en este estudio. Debido a que las respuestas se han ajustado por estas variables, el efecto del cambio de tipo de población se ha atenuado.

Otra limitación del estudio es que no se evaluó el perfil de los encuestados en cuanto a edad, sexo, formación o grupo social, lo que no permite conocer las causas o valores que puedan inducir a la aceptación de las citadas maniobras clínicas. La encuesta fue cumplimentada sin la presencia de un profesional sanitario, aunque la autoadministración de la encuesta puede ser también una fortaleza del estudio porque ningún profesional influyó en las respuestas.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra que los familiares de los pacientes ancianos tienen una actitud favorable a la realización de maniobras diagnósticas y terapéuticas en ocasiones invasivas. Esta actitud casi no se modifica en función de características de los pacientes, como edad, sexo, comorbilidad, dependencia y deterioro cognitivo. La evolución de esta actitud entre los años 2004 y 2106 ha sido hacia mayor grado de intervencionismo.

REFERENCIAS

1. Herreros B, Palacios G, Pacho E. Limitación del esfuerzo terapéutico. Revista Clínica Española 2012; 212 (3): 134-140. doi. 10.1016/j.rce.2011.04.016.
2. Número de inscripciones en el Registro Nacional de Instrucciones Previas (RNIP) desde la sincronización completa de los Registros Autonómicos. Disponible en: <https://bit.ly/2RIWT5D>.
3. Barbero J, Prados C, González A. Hacia un modelo de toma de decisiones compartida para el final de la vida. Psicogerontología 2011; 8 (1). doi. 10.5209/rev_psic.2011.v8.n1.11.
4. Winzelberg GS, Hanson LC, Tulsky JA. Beyond autonomy: Diversifying end-of-life decision-making approaches to serve patients and families. J Am Geriatr Soc 2005; 53 (6): 1046-1050. doi. 10.1111/j.1532-5415.2005.53317.x.
5. Solsona JF, Sucarrats A, Maull E, Barbat C, et al. Toma de decisiones al final de la vida. Encuesta sobre la actitud ante la muerte en el paciente crítico. Medicina Clínica 2003; 120 (9): 335-336. doi. 10.1157/13044234.
6. Formiga F, Vivanco V, Cuapio Y, Porta J, et al. Morir en el hospital por enfermedad terminal no oncológica: análisis de la toma de decisiones. Medicina Clínica 2003; 121 (3): 95-97. doi. 10.1157/13049262.
7. Velasco M, Guijarro C, Barba R, García-Casasola G, et al. Opinión de los familiares sobre el uso de procedimientos invasivos en ancianos con distintos grados de demencia o incapacidad. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2005; 40 (3): 138-144. doi. 10.1016/s0211-139x(05)74845-9.
8. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE-A-2002-22188.
9. Ley 3/2005, de 23 de mayo, por la que se regula el ejercicio del derecho a formular instrucciones previas en el ámbito sanitario y se crea el registro correspondiente. BOE-A-2005-18452.
10. Ley 4/2017, de 9 de marzo, de Derechos y Garantías de las Personas en el Proceso de Morir. BOE-A-2017-7178.
11. García-Caballero R, Herreros B, Real de Asúa D, Alonso R, et al. Limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Revista de Calidad Asistencial 2016; 31 (2): 70-75. doi. 10.1016/j.cal.2015.11.004.
12. Molina J, Pérez M, Herreros B, Martín MD, et al. Conocimiento y actitudes ante las instrucciones previas entre los pacientes de un hospital público de la Comunidad de Madrid. Revista Clínica Española 2011; 211 (9): 450-454. doi. 10.1016/j.rce.2011.06.007.
13. Nebot C, Ortega B, Mira JJ, Ortiz L. Morir con dignidad. Estudio sobre voluntades anticipadas. Gaceta Sanitaria 2010; 24 (6): 437-445. doi. 10.1016/j.gaceta.2010.09.006.
14. Ambrós A, Mangirón P. Conocimientos acerca de su enfermedad y de los documentos de voluntades anticipadas en los pacientes con enfermedades crónicas evolutivas descompensadas que consultan en urgencias. Emergencias 2007; 19: 245-50.
15. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994; 47 (11): 1245-1251. doi. 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
16. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology 1993; 43 (11): 2412-2412. doi. 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
17. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. Revista Española de Salud Pública 1997; 71 (2): 127-137. doi. 10.1590/s1135-57271997000200004.
18. Asociación médica mundial. 64.a Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AAM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos." Fortaleza. Brasil. Octubre 2013. Disponible en: <https://bit.ly/2r2W2cs> [Consultado: 19 Mayo 2019].
19. Yun YH, Han KH, Park S, Park BW, et al. Attitudes of cancer patients, family caregivers, oncologists and members of the general public toward critical interventions at the end of life of terminally ill patients. Can Med Assoc J 2011; 183 (10): E673-E679. doi. 10.1503/cmaj.110020.
20. Loizeau AJ, Shaffer ML, Habtemariam DA, Hanson LC, et al. Association of prognostic estimates with burdensome interventions in nursing home residents with advanced dementia. JAMA Internal Medicine 2018; 178 (7): 922. doi. 10.1001/jamainternmed.2018.1413.
21. Cook D, Rocker G, Marshall J, Sjokvist P, et al. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. N Engl J Med 2003; 349 (12): 1123-1132. doi. 10.1056/nejmoa030083.
22. Muñoz-Camargo JC, Martín-Tercero MP, Núñez-López MP, Espadas-Maeso MJ, et al. Limitación del esfuerzo terapéutico. Opinión de los profesionales. Enfermería Intensiva 2012; 23 (3): 104-114. doi. 10.1016/j.enfi.2011.12.008.



- 23. Real Academia Española (2017). Diccionario de la lengua española. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>.
- 24. García-Caballero R, Herreros B, Real de Asúa D, Gámez S, et al. Limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna. Revista Clínica Española 2018; 218: 1-6. doi. 10.1016/j.rce.2017.10.001.
- 25. Martínez-Gimeno ML, Cámara-Escribano C, Honrubia-Fernández T, Olmo-García MC, et al. Conocimientos y actitudes sobre voluntades anticipadas en profesionales sanitarios. J Healthcare Quality Res 2018; 33 (5): 247-308. doi. 10.1016/j.jhqr.2018.05.005.

ANEXO

Modelo de encuesta para los familiares

Esta encuesta forma parte de un trabajo en el que queremos saber la opinión de los familiares sobre cuáles son las pruebas que les parecería adecuado que se realizaran a un paciente anciano. Se consulta a todas las familias de los pacientes que ingresan en esta unidad y que son mayores de 75 años. Nos gustaría saber su opinión.

La encuesta es anónima, voluntaria y no tiene ningún valor a la hora de tomar decisiones médicas sobre su familiar. Lo que usted opine en esta encuesta no vincula para realizar o no realizar ninguna medida determinada; solo queremos saber qué piensa.

Ni su identidad ni la de su familiar quedarán registradas en la encuesta ni en el trabajo y el médico responsable no sabrá qué han contestado ustedes.

Si tiene cualquier duda acerca de la enfermedad de su familiar, las pruebas y tratamiento que se le van a aplicar, consúltela con su médico habitual, quien responderá gustosamente a todas sus preguntas. Esta encuesta no cambia para nada el proceso normal que se sigue con cualquier paciente.

Si no quiere participar, no hace falta que rellene la encuesta ni que siga leyendo. Si quiere participar, conteste a las preguntas que están a continuación, llenando con un círculo la opción que le parece mejor en cada caso, o tachando la casilla correspondiente.

Me parecería adecuado que a mi familiar se le realizaran las siguientes pruebas o tratamientos:

1. Si presenta una parada cardíaca, que se le realicen maniobras de reanimación cardiopulmonar (masaje cardíaco) con intubación (colocación de un tubo por nariz o boca) y conexión a una máquina para respirar de forma artificial

5) Siempre

4) En la mayor parte de las circunstancias

3) No sé

2) Excepcionalmente

1) Nunca

2. Si hay alguna sospecha de que puede tener otra enfermedad importante, que se le realice una maniobra diagnóstica invasiva, por ejemplo una broncoscopia (introducir un tubo por la nariz hasta llegar a ver los bronquios) para mirar el pulmón, una colonoscopia (colocar un tubo por

el ano y progresar hasta el intestino) para mirar el intestino, o una punción de algún órgano como el hígado, el pulmón, etc.

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

3. Si se ha puesto más enfermo y no se sabe por qué, que se le realice un escáner o una resonancia si puede ayudar a saber qué le pasa

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

4. Si tiene anemia muy importante, que se le trasfunda sangre

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

5. Si tiene una infección importante, que reciba antibióticos por la vena durante unos días

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

6. Si tiene infecciones muy repetidas, que reciba antibióticos por la vena varias veces de modo repetido

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

7. Si no puede tragar de forma habitual, que se le coloque una sonda por la nariz que llegue al estómago (sonda nasogástrica) para la alimentación

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

8. Si respira con dificultad, que se le administre oxígeno con una mascarilla

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

9. Si está deshidratado y no puede tragar, que le administren sueros por la vena

- 5) Siempre
- 4) En la mayor parte de las circunstancias
- 3) No sé
- 2) Excepcionalmente
- 1) Nunca

10. Si parece que tiene dolor, que se le administrén analgésicos o medicamentos para quitárselo



5) Siempre

4) En la mayor parte de las circunstancias

3) No sé

2) Excepcionalmente

1) Nunca

11. Si vuelve a tener un proceso parecido al que ha motivado el ingreso actual, preferiría mantener a mi familiar en casa/residencia con una ayuda sanitaria

5) Siempre

4) En la mayor parte de las circunstancias

3) No sé

2) Excepcionalmente

1) Nunca

12. Qué grado de parentesco tiene usted con el paciente:

• Hijo/a

• Nieto/a

• Cónyuge

• Otro (especificar) _____

13. Dónde vive habitualmente el paciente:

• En su domicilio

• En su domicilio con un cuidador

• En el domicilio de un familiar

• En un domicilio rotante

• En una residencia



Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2

Frequency of anosmia and dysgeusia in patients hospitalized with SARS-CoV-2.

Diego Díaz-Reyna,¹ Fernando Pineda-Cásares,² Angelina Andrade-Galicia,³ Cesar Raúl Aguilar-García,⁵ Melissa Gutiérrez-Ortiz,⁴ Rolando Gelover-Manzo⁶

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, secundaria a neumonía atípica por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, descriptivo-transversal y analítico, en el que del 25 de abril al 3 de junio de 2020 se incluyeron pacientes hospitalizados que tuvieran anosmia y disgeusia con diagnóstico de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía atípica con prueba confirmada de COVID-19; se realizó historia clínica detallada a su ingreso y durante su estancia hospitalaria, con insistencia en la existencia de anosmia, disgeusia y su evolución clínica.

RESULTADOS: De 205 pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía atípica probable COVID-19, solo 141 (68.7%) tenían anosmia y disgeusia y prueba de PCR positiva; 92 pacientes eran del sexo masculino (65.2%) y 49 del femenino (34.7%). En 85 pacientes (60.3%) la anosmia y disgeusia fueron su primera manifestación clínica. Su evolución fue: en 115 pacientes (81.5%) desaparecieron ambas manifestaciones clínicas en un promedio de 10 días; 112 pacientes (79.4%) tenían afecciones concomitantes; durante el estudio 12 pacientes (8.5%) fallecieron.

CONCLUSIONES: La anosmia y disgeusia son parte de los síntomas importantes de COVID-19, particularmente en la etapa temprana de la enfermedad. Su detección oportuna es una herramienta valiosa para el diagnóstico y tratamiento efectivos, lo que se reflejará en disminución de la morbilidad y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; coronavirus; anosmia; disgeusia.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of anosmia and dysgeusia in hospitalized patients with diagnosis of acute respiratory failure, secondary to atypical pneumonia due to COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: Prospective, descriptive-transverse and analytical study, done from 25 April to 3 June 2020, in patients who had anosmia and dysgeusia diagnosed with secondary respiratory failure to atypical pneumonia with confirmed COVID-19 test, with a detailed medical history at their admission and during their hospital stay, with emphasis on the presence of anosmia, dysgeusia and their clinical evolution.

RESULTS: Out of the total of 205 hospitalized patients diagnosed with acute respiratory failure, secondary to probable atypical pneumonia COVID-19, only 141 (68.7%) had anosmia and dysgeusia and had positive PCR testing for COVID-19, of which 92 cases were male (65.2%) and 49 cases (34.7%) female. In 85 patients (60.3%) anosmia and dysgeusia were their first clinical manifestation. Their evolution was: in 115 (81.5%) both clinical manifestations disappeared in an average of 10 days; 112 patients (79.4%) had concomitant diseases and during the study 12 patients (8.5%) died.

CONCLUSIONS: Anosmia and dysgeusia are part of the important symptoms of COVID-19, particularly in the early stage of the disease. Its early detection is a valuable tool for early diagnosis and effective treatment that will impact on morbidity and mortality.

KEYWORDS: COVID-19; Coronavirus; Anosmia; Dysgeusia.

¹ Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Jefe de Servicio y profesor titular del curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Maestra en Administración de Hospitales y Salud Pública. Coordinadora de Enseñanza.

⁴ Médico pasante del servicio social. Unidad de Medicina Familiar núm. 70, IMSS, Estado de México.

⁵ Internista, Maestro en docencia. Hospital General de Zona núm. 197, IMSS, Estado de México.

⁶ Epidemiólogo, Hospital General de Zona núm. 71, IMSS, Estado de México.

Recibido: 1 de septiembre 2020

Aceptado: 10 de octubre 2020

Correspondencia

Diego Díaz Reyna
diego-diazemi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Díaz-Reyna D, Pineda-Cásares F, Andrade-Galicia A, Aguilar-García CR, et al. Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 56-61.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4719>



ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019, el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, informó sobre un grupo de casos de neumonía con causa desconocida. El 30 de enero de 2020, con más de 9700 casos confirmados en China y 106 casos confirmados en otros 19 países, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote era una emergencia de salud pública. El 11 de febrero la OMS denominó a la enfermedad COVID-19 (abreviatura de enfermedad por coronavirus 2019).

Los primeros casos confirmados en México se informaron el 28 de febrero de 2020: un caso en la Ciudad de México y el otro en el estado de Sinaloa. Ambos casos tenían antecedentes de viaje a la región de Lombardía en Italia antes del inicio de los síntomas.¹

Se ha informado un espectro de gravedad de la enfermedad, con síntomas principales que incluyen fiebre, fatiga, tos seca, mialgia y disnea.² Enfermedad leve: no neumonía y neumonía leve, ocurrió en 81% de los casos. Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$, saturación de oxígeno en la sangre (SpO_2) $\leq 93\%$, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ o P/F [la relación entre la presión arterial del oxígeno (presión parcial de oxígeno, PaO_2) y el porcentaje de oxígeno suministrado (fracción de oxígeno inspirado, FiO_2)] < 300 , o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas; esto ocurrió en 14% de los casos. Enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, choque séptico o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos; esto ocurrió en 5% de los casos.³ Los estudios recientes sugieren que los niños tienen la misma probabilidad que los adultos de infectarse con el virus, pero tienen menos síntomas y enfermedades menos graves, así como una tasa de letalidad mucho más baja.⁴

Un síntoma muy interesante, especialmente desde la perspectiva del otorrinolaringólogo, es el trastorno olfativo y del gusto, que se ha descrito en pacientes en todos los países afectados y se dice que persiste en, incluso, 66% de todos los pacientes infectados.

Los trastornos del olfato y el gusto están relacionados con una amplia gama de infecciones virales; que pueden usar el nervio olfatorio como una ruta hacia el sistema nervioso central, éstos incluyen el virus de la influenza A, los virus del herpes, el poliovirus, el virus de la rabia, el virus de la parainfluenza, los adenovirus y el virus de la encefalitis japonesa.⁵

La anosmia puede ser un biomarcador de la magnitud de la respuesta inmunitaria innata de un huésped a la infección por SARS-CoV-2. Este hallazgo puede ser consistente con una mayor respuesta inmunitaria local en la infección de pacientes con anosmia, lo que lleva a la pérdida olfatoria secundaria a infección local y edema y, quizás, a un curso clínico general más leve. De hecho, los análisis preliminares de revisión previa de los datos del transcriptoma sugieren que los receptores candidatos que median la entrada celular del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) se expresan en células de soporte epiteliales olfativas y no en neuronas sensoriales olfativas.⁶ Tomados en conjunto, los datos que muestran que el SARS-CoV-2 infecta los epitelios olfativos y causa inflamación altamente localizada de la hendidura olfatoria sugieren que la disfunción olfatoria relacionada con COVID-19 puede provocar una pérdida olfatoria conductiva. En cuanto a la patogénesis de la disfunción del gusto, es bien sabido que los inhibidores de la ECA-2 pueden inducir ageusia con un mecanismo complejo que involucra la proteína acoplada a la proteína G y el canal de sodio presente en las papilas gustativas, infectando las células y uniendo estos receptores, lo

que podría inactivar estos últimos, bloqueando la transformación de las señales químicas gustativas en potencial de acción y, en consecuencia, la percepción sensorial del gusto.⁷

Esto significa que los olores pueden llegar a la hendidura olfativa olfateando a través de las fosas nasales, pero también a través de la nasofaringe al pasar retronasalmente hacia la nariz al comer o beber. Debido a esta ubicación especial del neuroepitelio olfativo, la concentración de olor local está, en parte, sujeta a control respiratorio.

El SARS-CoV-2 probablemente puede extenderse al sistema nervioso central (SNC) a través del nervio olfativo, una puerta de entrada conocida para los virus neurotrópicos respiratorios. La pérdida repentina del olfato debido a COVID-19 es la consecuencia de un mecanismo de defensa del huésped protector que implica la apoptosis de las neuronas receptoras olfativas. Sacrificar el olor sobre la neuroprotección es una estrategia lógica, aún más, ya que el olfato es el único sentido con la capacidad de regenerarse en adultos.⁸

La evaluación del olfato puede ayudar no solo en el diagnóstico de la infección por COVID-19 durante el cribado previo a la prueba, sino que también ayuda a guiar el TRIAGE posterior a la prueba de los pacientes en todos los niveles. De los pacientes hospitalizados anósmicos/hipósicos, 60% notaron la aparición de pérdida del olfato antes del ingreso, mientras que 91% experimentó pérdida del gusto antes del ingreso.

Los estudios epidemiológicos refieren que el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue de 11 días.⁹

La anosmia y la ageusia son síntomas importantes que aparecen en forma inicial y son datos iniciales para el diagnóstico de COVID-19, particularmente en la etapa temprana de la en-

fermedad. La anosmia aguda o ageusia deben reconocerse como síntomas importantes de la infección por COVID-19.¹⁰

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo-transversal y analítico, efectuado del 25 abril al 3 de junio de 2020, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en el Hospital General de Zona núm. 71, Chalco, Estado de México, con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, secundaria a neumonía atípica, probable SARS-CoV-2.

Se incluyeron pacientes de 18 a 100 años, con PCR positiva por hisopado nasofaríngeo, que tuvieron anosmia y disgeusia, con control de evolución diario mediante interrogatorio directo. Todos los pacientes fueron tratados desde su ingreso con mometasona en aerosol nasal, una aspersión cada 12 horas, lavado nasal con solución isotónica a 0.9%; 10 cc cada 8 horas, azitromicina 250 mg cada 12 horas, en su primer día, después cada 24 horas durante 5 días; ivermectina tabletas 6 mg cada 8 horas, oxígeno suplementario con mascarilla, levofloxacino 500 mg IV cada 24 horas durante 10 días, oseltamivir 75 mg vía oral cada 12 horas, hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas, primer día posterior una diaria durante cinco días.

Los participantes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con los criterios de Núremberg y las indicaciones de Helsinki, aprobado por el comité de ética del Instituto, en el que expresaban su deseo de participar en el estudio, sin poner en peligro la vida.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 18 años, sin datos de anosmia y disgeusia y prueba negativa de PCR por hisopado.

Los resultados se analizaron mediante una base de datos de paquetería Excel y se calcularon



medias y promedios mediante un complemento de la misma paquetería llamado Stat Plus.

Se valoraron las características de la población (edad, sexo, duración de los síntomas y padecimientos concomitantes).

RESULTADOS

Se incluyeron 141 pacientes, 92 masculinos (65.2%) y 49 femeninos (34.7%). Las medidas de tendencia central fueron: media de 62 años, mediana de 64 años y moda de 71 años.

El 60.3% de los pacientes ($n = 85$) tuvieron ambas manifestaciones clínicas (anosmia y disgeusia) el primer día, 39 pacientes (27.6%) el segundo día y 15 pacientes (10.6 %) el quinto día. **Figura 1**

El orden de desaparición de ambos síntomas fue de la siguiente manera: 115 casos (81.56 %) al día 10, 16 pacientes (11.34%) en el día 15, 2 pacientes (1.4%) en el día 22 y 5 casos (3.54 %) aún continúan con los síntomas. **Figura 2**

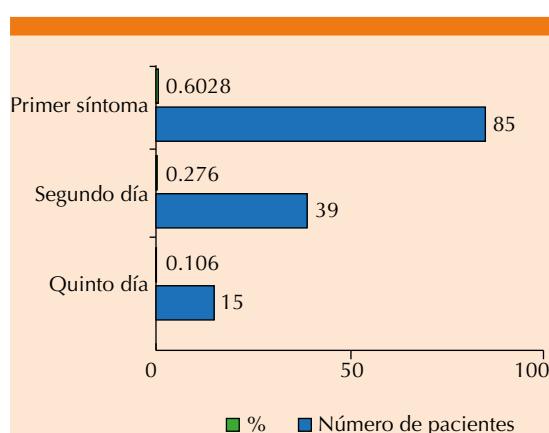


Figura 1. Fecha de aparición de anosmia y disgeusia en pacientes con SARS-CoV-2.



Figura 2. Desaparición por día de anosmia y disgeusia en pacientes con SARS-CoV-2.

Durante el estudio hubo 12 defunciones.

El principal padecimiento concomitante fue la diabetes mellitus tipo 2 ($n = 47$, 41.9%), seguida de la hipertensión arterial sistémica. **Figura 3**

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio se relacionan con estadísticas internacionales a pesar de haber bibliografía limitada a ciertos grupos de estudio enfocados en pacientes ambulatorios.

En México existen escasos estudios prospectivos y de frecuencia en pacientes hospitalizados respecto a la anosmia, disgeusia y su importancia en el diagnóstico de SARS-CoV-2.

La anosmia y disgeusia son más frecuentes en pacientes del sexo masculino, como primer síntoma de la enfermedad; afortunadamente los síntomas empiezan a ceder a los 10 días con alivio total a las tres semanas de inicio de la

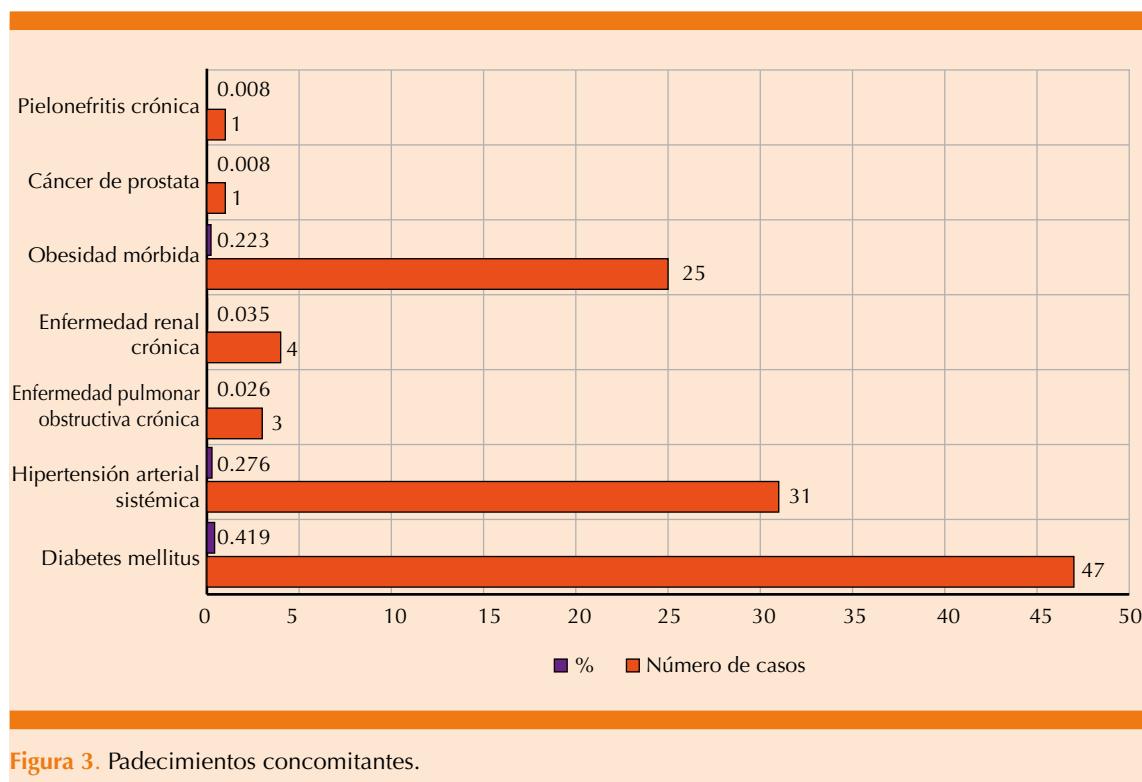


Figura 3. Padecimientos concomitantes.

enfermedad. La anosmia y disgeusia se relacionan en 100% como síntomas correlacionados; sin ningún síntoma agregado rinológico, de ahí la importancia del diagnóstico diferencial, lo que repercutirá en el tratamiento oportuno y prevención secundaria.

Debido a las limitaciones relacionadas con la enfermedad y las contingencias de emergencia, fue imposible realizar un cuestionario estructurado asociado con pruebas validadas (es decir, prueba de identificación del olor de Pennsylvania). Tampoco pudo realizarse una exploración clínica rinológica que incluyera adecuada rinoscopia, endoscopia o nasoendoscopia.

Este estudio muestra que los trastornos de anosmia y disgesia son bastante frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y pueden preceder el inicio de la enfermedad

clínica. En un contexto de pandemia, se requieren investigaciones adicionales en pacientes infectados por SARS-CoV-2 para poder analizar la evolución de la misma.

CONCLUSIONES

La anosmia y disgeusia son síntomas importantes para el diagnóstico oportuno de COVID-19, particularmente en la etapa temprana de la enfermedad para dar un tratamiento efectivo, lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). Washington DC: OPS/OMS; 2020: 1.
- Spinato G, Fabbri C, Polesel J, Cazzador D, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with



- SARS-CoV-2 infection. JAMA 2020; 323 (20): 2089-2090. doi. 10.1001/jama.2020.6771.
3. Alberini B. Disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica de formas leves a moderadas de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): un estudio europeo multicéntrico. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020;6 (10): 4-6.
 4. Zimmermann P, Curtis, N, Covid-19 in children, pregnancy and neonates: A review of epidemiologic and clinical features. Pediatr Infect Dis J 2020. doi. 10.1097/INF.0000000000002700.
 5. Yonghyun L, Pokee M. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in Covid-19 patients. J Korean Med Sci. 2020. doi. 10.3346/jkms.2020.35.e174.
 6. Le Bon S, et al. Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against Covid 19? Med Hypotheses 2020; 17 (34): 1-2. doi. 10.1016/j.mehy.2020.109881.
 7. Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, et al. Olfactory and gustatory function impairment in Covid-19 patients: Italian objective multicenter-study. Head Neck 2020; 10 (08): 2-4. https://doi.org/10.1002/hed.26269.
 8. Beltran A, Chico JL, Martínez J, Rodríguez F, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR – based case -control study. Eur J Neurol. 2020; 4 (5): 2-3. https://doi.org/10.1111/ene.14273.
 9. Menni C, Valdes A. Real-time tracking of self -reported symptoms to predict potential COVID -19. Nature Med 2020; 9 (27): 4.
 10. Jerome R, Lechien M, Barillari M. Anosmia is a key symptom of Covid-19 infection and should be used as a diagnostic tool. Ear Nose Throat J 2020; 1: 6. https://doi.org/10.1177%2F0145561320925191.

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.



Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica

Mirtazapine in major depressive disorder: a critical review of scientific evidence.

Jesús Ramírez-Bermúdez,¹ Jorge Aldrete-Velasco,² Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos,³ Benjamín Camacho-Silva⁴

Resumen

El trastorno depresivo mayor es una afección caracterizada por un patrón clínico en el que los síntomas emocionales cardinales (el ánimo depresivo y la anhedonia) se acompañan de alteraciones cognitivas y somáticas que producen un marcado deterioro funcional, así como un malestar subjetivo clínicamente significativo. En este artículo, se revisa la neurobiología de este trastorno y de los efectos terapéuticos de mirtazapina, un antidepresivo que actúa simultáneamente en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Por su mecanismo de acción, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central. En la actualidad, los metanálisis muestran que mirtazapina es uno de los tratamientos más eficaces en pacientes con trastorno depresivo mayor. Además, se ha estudiado la eficacia y la seguridad de mirtazapina en poblaciones especiales, incluyendo personas de la tercera edad y pacientes con comorbilidades.

PALABRAS CLAVE: Antidepresivos; mirtazapina; trastorno depresivo mayor; anhedonia; cognitivo; neurotransmisor.

Abstract

Major depressive disorder is a clinical entity characterized by a clinical pattern with a core of emotional symptoms (depressed mood and anhedonia), accompanied by cognitive and somatic alterations that produce a marked functional disturbance, as well as significant discomfort. This article reviews the neurobiology of the disorder, and the therapeutic effects of mirtazapine, an antidepressant that acts simultaneously on the noradrenergic and serotoninergic systems. Due to the mechanism of action, mirtazapine enhances the release of these neurotransmitters in the central nervous system. Current meta-analysis show that mirtazapine is one of the most effective treatments in the approach to patients with Major depressive disorder. Additionally, its efficacy and safety have been studied in special populations, including the elderly and patients with comorbidities.

KEYWORDS: Antidepressants; Mirtazapine; Major depressive disorder; Anhedonia; Cognitive; Neurotransmitters.

¹ Psiquiatra con posgrado en Neuro-psiquiatría y doctorado en Ciencias Médicas por la UNAM. Profesor titular del posgrado en Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (CONACYT).

² Médico internista.

³ Médico cirujano.

Recibido: 18 de septiembre 2020

Aceptado: 11 de octubre 2020

Correspondencia

Jesús Ramírez Bermúdez
jesusramirezb@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Bermúdez J, Aldrete-Velasco J, Enríquez-Ramos MS, Camacho-Silva B. Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 62-77.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4774>



Trastorno depresivo mayor

Cuadro clínico

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por un patrón clínico conformado por síntomas emocionales, cognitivos y somáticos. Para establecer el diagnóstico se requiere la coexistencia de al menos uno de los dos síntomas cardinales: 1) ánimo deprimido y 2) anhedonia (pérdida de interés por actividades placenteras). El diagnóstico de trastorno depresivo mayor requiere que los síntomas coexistan todos los días, durante la mayor parte del día, por un periodo de dos semanas o más, en conjunción con alteraciones cognitivas y somáticas que producen un significativo deterioro funcional.^{1,2}

Además de las alteraciones en el estado de ánimo (depresivo y anhedonia persistentes), el paciente con trastorno depresivo mayor experimenta cambios en las funciones neurovegetativas (pérdida o aumento del apetito, reducción del peso corporal, alteraciones en los patrones del sueño), en la cognición (sentimientos inapropiados de culpa o de temor, reducción de la autoestima, dificultades para la concentración, la memoria y la toma de decisiones) y en la actividad psicomotora (por agitación o por retraso).^{3,4} En esta pléyade de síntomas ocupan un lugar preponderante los pensamientos recurrentes acerca de la muerte y las ideaciones suicidas.^{2,4}

En función de los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor (que se puntualizarán en el siguiente apartado), el ánimo depresivo y la anhedonia, acompañada por 4 o más síntomas adicionales, involucra más de 60 signos y síntomas que pueden generar combinaciones distintas, lo que debe mencionarse para insistir en el amplio cortejo sintomático del trastorno depresivo mayor.⁵

Aun con lo anterior, el trastorno depresivo mayor se diferencia del trastorno distímico (depresión

crónica de bajo grado durante más de 50% de días durante 2 o más años)¹ y de los trastornos bipolares (para los que es definitorio el antecedente de episodios maniacos o hipomaniacos).^{1,3} Debido a que los episodios de manía o hipomanía están ausentes en el trastorno depresivo mayor, suele denominarse a este último trastorno depresivo unipolar.^{1,3}

El trastorno depresivo mayor está formado por episodios –a cada uno de los cuales se le concibe como episodio depresivo mayor– y, si bien puede manifestarse mediante uno solo de éstos, frecuentemente el cuadro clínico del trastorno depresivo mayor adopta un patrón crónico y está constituido por la recurrencia de múltiples episodios depresivos mayores.^{4,5}

Criterios diagnósticos

Existe una coincidencia casi puntual entre los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor expuestos en la quinta edición del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5, 2013) y los contenidos en la undécima revisión de la *International Classification of Diseases* (CIE-11, 2018) (**Cuadro 1**), excepto porque en el DSM-5 se establece la distinción entre el trastorno depresivo mayor y los datos indicativos de trastorno bipolar; además, en el DSM-5 se insiste en las repercusiones clínicas negativas del trastorno depresivo mayor sobre el funcionamiento personal y social; en contraparte, en la CIE-11 se especifica que debe excluirse como factor causal de trastorno depresivo mayor el sentimiento de duelo.^{5,6}

Repercusión epidemiológica y en la calidad de vida relacionada con la salud

La prevalencia mundial de trastorno depresivo mayor es superior a 4%, con efecto mayor en el sexo femenino respecto del masculino. Del total de personas de cualquier edad que padecen

Cuadro 1. Trastorno depresivo mayor: criterios diagnósticos (DSM-5, 2013; CIE-11, 2018)^{5,6}

| Criterios incluidos en el DSM-5 | Los criterios marcados con + están incluidos también en la CIE-11 |
|--|---|
| A. Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas durante 2 semanas o más, con cambios respecto del funcionamiento previo; por lo menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer: ^a | |
| 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días ^b | + |
| 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días | + |
| 3. Disminución o aumento del apetito casi todos los días y aumento o disminución de más de 5% del peso corporal en un mes, sin hacer dietas ^c | + |
| 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días | + |
| 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días | + |
| 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días | + |
| 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días ^d | + |
| 8. Disminución de la capacidad para concentrarse o tomar decisiones, casi todos los días | + |
| 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no solo miedo a morir), ideaciones suicidas o planes específicos para cometer suicidio | + |
| B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en el desempeño social, laboral y en otras áreas importantes del funcionamiento ^e | |
| C. El episodio no puede atribuirse a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. | + |
| D. El episodio depresivo mayor no se explica mejor por trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos | |
| E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco ^f | |

CIE-11: undécima revisión de la *Clasificación internacional de enfermedades* (*International Classification of Diseases, 11th revision*). DSM-5: quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*).

^a Sin incluir síntomas claramente atribuibles a otra afección médica.

^b En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.

^c En niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.

^d Descartando el simple autorreproche o la culpa por hallarse enfermo.

^e La conjunción de los criterios A a C constituye por sí sola un episodio depresivo mayor.

^f Esta exclusión no aplica cuando todos los episodios maníacos o hipomaníacos pueden atribuirse al uso de una sustancia o a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

trastorno depresivo mayor, 5.1% son mujeres y 3.6% hombres; entre personas de 55 a 74 años, la mayor proporción de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor es también del sexo femenino (7.5 vs. 5.5%).⁷ En México, la prevalencia del trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida se ha calculado en 7.2%.⁸

En menores de 15 años, la prevalencia de trastorno depresivo mayor es baja (menos de 1%), pero se incrementa a 4-5% durante la adolescencia.² En las poblaciones jóvenes, la existencia de trastorno depresivo mayor incrementa 5 veces el riesgo de conductas suicidas y, de hecho, el suicidio asociado con trastorno depresivo



mayor es el principal factor de muerte entre los adolescentes.⁴

Los estragos inducidos por el trastorno depresivo mayor guardan una relación directa con el aumento en los índices de obesidad, tabaquismo y abuso de sustancias.² Asimismo, los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen mayor riesgo de recrudecimiento del cáncer, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas, fibromialgia, infecciones, síndrome de fatiga crónica o síndrome de intestino irritable.⁴ En esas enfermedades, el trastorno depresivo mayor es un factor decisivo de mal pronóstico y viceversa: en una relación bidireccional –un círculo vicioso patológico, difícil de romper–, la existencia de esas enfermedades potencia el riesgo de trastorno depresivo mayor.⁴

En estudios efectuados por instituciones nacionales e internacionales, la prevalencia global de trastorno depresivo mayor en México varía entre 4.2 y 7.9%; el trastorno afecta principalmente a mujeres: 5.8 vs. 2.5%.^{7,9} En la población femenina mexicana de 41.2 ± 12.1 años de edad, el desencadenante central del trastorno depresivo mayor es la violencia intrafamiliar (en 47.8% de casos).¹⁰ Se ha reportado que, entre los adolescentes mexicanos de 13 a 19 años de edad, la prevalencia de trastorno depresivo mayor sería cercana a 38% (de esta alta proporción, 54% serían mujeres y 46% hombres).¹⁰

También en México más de 50% de los suicidios registrados son cometidos por personas con trastornos depresivos y las tasas de mortalidad referentes a suicidios atribuibles al efecto del trastorno depresivo mayor, analizadas por sexo, son sumamente contrastantes: de cada 100,000, 8.1 hombres y 1.7 mujeres consuman actos autodestructivos.¹¹

Fisiopatología

El trastorno depresivo mayor es un trastorno singularmente complejo, resultante del efecto global de factores que se entrelazan y se entrelazan hasta constituir una afección dotada de facetas múltiples; con un propósito metodológico y heurístico se citan a continuación (por separado) factores cuya interacción equipotente contribuye a la etiopatogenia del trastorno depresivo mayor.

Factores genéticos

Los genes *Tph1* y *Tph2* codifican la actividad de la enzima triptófano-hidroxilasa (TPH), encargada del control de la velocidad en la biosíntesis de serotonina; los polimorfismos en un solo nucleótido de estos genes se han relacionado con alteraciones en el ritmo circadiano y aumento en el riesgo de suicidio (*Tph1*) y con mayor prevalencia de suicidios consumados asociados con trastorno depresivo mayor (*Tph2*).²

En la región promotora del gen que codifica a los transportadores de serotonina (5-HTT) pueden ocurrir variaciones alélicas de acortamiento o de elongación.² Esta variabilidad alélica condiciona la tipificación de diferentes genotipos (menos o más resistentes ante estímulos estresantes), en forma tal que la suma de eventos estresantes aumentaría en 15% el riesgo de trastorno depresivo mayor entre los individuos con genotipo L/L; en quienes tienen genotipo S/L el riesgo sería de 25% y entre los del genotipo S/S el riesgo de trastorno depresivo mayor se elevaría hasta 40%.^{4,12}

Factores anatómopatológicos

Por medio de recursos imagenológicos y análisis *post mortem* se han documentado alteraciones cerebrales –de tipo estructural o funcional– promotoras del trastorno depresivo

mayor y de las repercusiones fisiopatológicas de éste.² Estas alteraciones consisten, *grosso modo*, en: 1) reducciones del volumen de materia gris y de la densidad glial en la corteza prefrontal del hipocampo, asociadas con la hipercolesterolemia observada en pacientes con depresión; 2) alteraciones en la activación del sistema de recompensa durante tareas de toma de decisiones, que depende del mesolímbico de dopamina.¹³ Este sistema funciona como mediador de la respuesta de recompensa ante estímulos placenteros: comida, sexo, efectos de fármacos, drogas recreativas u otras sustancias, y 3) descensos en la densidad neuronal del *locus coeruleus*, observada en suicidas y en pacientes con depresión.²

Se ha observado, asimismo, que en pacientes con depresión que no alcanzan la remisión durante el tratamiento antidepresivo, ocurre reducción en el volumen de la región prefrontal, de acuerdo con estudios de volumetría por resonancia magnética.¹⁴

Mecanismos moleculares

La hipótesis acerca de la disfunción del sistema serotoninérgico como factor causal de depresión surgió al observar que los antidepresivos prescritos durante el decenio de 1990 reducían los síntomas depresivos y “revivían” la actividad monoaminérgica cerebral (“disminuida” en los pacientes deprimidos).² Aunque en algún momento fue cuestionada por simplista o reduccionista, esta hipótesis se ha ubicado de nuevo en la palestra del debate a raíz de la información recabada mediante: 1) estudios de imagen: déficit en las concentraciones cerebroespinales de metabolitos de la serotonina en individuos impulsivos, agresivos y con ideaciones suicidas; inducción de síntomas depresivos mediante reducción en las concentraciones de triptófano (precursor ácido de la serotonina); descenso de receptores 1-A de histamina en el cerebro

de pacientes con depresión,² y 2) análisis *post mortem*: reducción en la población de transportadores de serotonina en el tejido cerebral de personas deprimidas o suicidas; aumento en el número de autorreceptores de serotonina de tipo 1-A en el núcleo dorsal del rafe de suicidas que, en vida, habían padecido trastorno depresivo mayor.³

Factores de neuroplasticidad

En personas con trastorno depresivo mayor, el estrés agudo o crónico reduce la expresión y la liberación de neurotrofinas, como el factor de crecimiento nervioso (NGF: *nerve growth factor*) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*); a su vez, la reducción en las concentraciones de estas neurotrofinas inhibe la neurogénesis y trastorna la neuroplasticidad cerebral; el resultado final de todo ello es la atrofia de áreas de la corteza prefrontal y el hipocampo que participan en las funciones cognitivas y el control del estado de ánimo.^{3,4,15}

Estado proinflamatorio

La detección de concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) es frecuente en pacientes con trastorno depresivo mayor; estas citocinas interfieren con la actividad normal de las neurotrofinas; en otras palabras, el estado proinflamatorio registrado en pacientes con trastorno depresivo mayor contribuye a la disminución de la neurogénesis (y, por tanto, altera la neuroplasticidad), lo que a la larga se traduce en neurodegeneración y alteraciones en el funcionamiento inmunitario capaces de inducir daños directos en las células gliales y en las neuronas.² Asimismo, las altas concentraciones de citocinas proinflamatorias activan la liberación del factor liberador de corticotropinas (CRF: *corticotropin-releasing factor*) para producir hiperactividad del eje hipotálamo-



pituitario-adrenal, elevar las concentraciones de glucocorticoides, aumentar la recaptura de serotonina y alterar el funcionamiento del sistema serotoninérgico.¹¹

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor se enfoca en el control de los síntomas, la recuperación de la funcionalidad y la prevención de recaídas; para el logro de estas metas, los abordajes individualizados y multimodales cuentan con perfiles más favorables de eficacia y seguridad-tolerabilidad.¹⁶ Pese a que aún no se dispone de estrategias totalmente eficaces para la profilaxis de los episodios de depresión, son útiles las medidas tendientes al control del estrés, la mejoría de la resiliencia y la elevación de la autoestima, junto con el apoyo de familiares y amigos, y el apoyo profesional de larga duración.¹⁷ Para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor se han utilizado recursos provenientes de la herbolaria –que, aunque se les atribuye un bajo potencial de efectos secundarios, con muy raras excepciones se han evaluado en estudios científicos bien diseñados y controlados–,² y actualmente se recurre al ejercicio y diferentes modalidades de psicoterapia (con insistencia en la psicoterapia cognitivo-conductual)^{1,3,4,18} y terapias somáticas (**Cuadro 2**).^{1,2,3,9,11,16,19,20,21} En nuestra época, son de uso generalizado las estrategias farmacológicas.^{1,3} **Cuadro 3**

Farmacología básica y clínica

Estructura química, mecanismo de acción y efectos fisiológicos

La mirtazapina tiene una estructura química tetracíclica y cuenta con un perfil farmacológico distinto al de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).²²

A diferencia de los ISRS y de los antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina o de serotonina y noradrenalina –ISRN e IRSN, respectivamente–, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.¹⁶ De ahí que se le considere un antidepresivo atípico dual³ con actividad selectiva específica en ambos sistemas: el noradrenérgico y el serotoninérgico.^{3,23,24}

Además de antagonizar en forma selectiva y potente los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos y serotoninérgicos α-2 en el nivel central, la mirtazapina antagoniza a los receptores de histamina, en el nivel periférico a los receptores adrenérgicos α-1 y moderadamente a los receptores muscarínicos.²³⁻²⁶

La antagonización sobre éstos y otros receptores explica los efectos terapéuticos de la mirtazapina: rápido inicio de acción y eficacia para la reducción de los síntomas depresivos (actividad en los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico),^{23,27} efectos sedantes y relajantes en pacientes con trastorno depresivo mayor (actividad en los receptores de histamina), mejoría de la calidad del sueño (actividad en los receptores de serotonina) y alivio del dolor (actividad en los receptores opioides).^{23,26,27,28}

La moderada actividad de la mirtazapina en los receptores muscarínicos se relaciona con baja incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos. Su actividad periférica en los receptores adrenérgicos α-1 puede llegar, aunque pocas veces, a desencadenar hipotensión ortostática.²³

En un estudio clínico efectuado en 2016 se concluyó que la mirtazapina es eficaz para reducir tempranamente los síntomas globales del trastorno depresivo mayor y mejorar el estado de alerta (sobre todo al despertar) y que esta mejoría temprana es predictora de remisión de la enfermedad.²⁶

Cuadro 2. Estrategias para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor^{1,2,3,9,11,16,19,20,21}**Herbolaria²**

- Desde tiempos antiguos, se ha usado una gran variedad de hierbas para tratar la depresión; se les atribuye un bajo potencial para efectos secundarios.
- Sin embargo, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es la única aprobada para tratar la depresión leve a moderada, debido a la actividad antidepresiva de sus dos flavonoides constituyentes: la hipericina y la hiperforina.

Psicoterapias^{1,3,11,9,19,20,21}

- Incluye como modalidades: autoayuda guiada, entrenamiento para la solución de problemas, psicoterapia de apoyo (o terapia de consejo), psicoterapias dinámicas breves enfocadas en las emociones, técnicas de relajación, terapia cognitiva y terapia conductual (y cognitivo-conductual, la más estudiada e investigada hasta la fecha), terapia interpersonal, terapia con inclusión de la pareja, terapia familiar.
- Aunque por sí solas tienen, en general, eficacia marginal, proporcionan un buen marco de actuación, son bien aceptadas por los pacientes y reducen la estigmatización.
- Se han publicado resultados aceptables empleando la terapia cognitivo-conductual, con la que se han obtenido resultados semejantes a los logrados con tratamiento farmacológico.
- Se recomienda la combinación de intervenciones psicoterapéuticas y programas de ejercicio físico estructurado.
- Se recomienda la combinación de psicoterapia y farmacoterapia para optimizar el tratamiento.

Terapias somáticas^{1,2,3,16}

- Incluyen: fototerapia para pacientes con depresión estacional, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago y terapia electroconvulsiva.
- Aun cuando la terapia electroconvulsiva genera alteraciones cognitivas o amnesia transitorias, ha demostrado alta eficacia en pacientes con cuadros depresivos especialmente resistentes.
- La estimulación del nervio vago ha demostrado tasas de remisión de solo 14% en trastorno depresivo mayor leve a moderado, acompañadas por un bajo índice de efectos secundarios, y su aplicación requiere la implantación quirúrgica de un dispositivo cuya batería tiene una vida útil de entre 7 y 10 años.
- Aunque tiene un perfil de seguridad-tolerabilidad favorable, la estimulación magnética transcraneal produce beneficios solo en el corto plazo.

La síntesis química de la molécula de mirtazapina ocurrió en 1989; en 1994, fue aprobada en los Países Bajos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y en 1996 la FDA de Estados Unidos ratificó su aprobación para esta indicación terapéutica.^{23,29}

La mirtazapina ha demostrado eficacia antidepresiva equiparable a la de los ISRS y los IRSN; sin embargo, en la etapa inicial del tratamiento, sus efectos terapéuticos son más significativos que la de sus comparativos.²⁸

Farmacología clínica

El múltiple mecanismo de acción de la mirtazapina y su comportamiento farmacológico característico (**Cuadro 4**) permiten entender las cualidades observadas en la investigación clínica: un inicio de acción rápido, tasas de

respuesta más altas que las observadas con la mayor parte de los fármacos antidepresivos, tasas de remisión en la etapa inicial del tratamiento (incluso a las dos semanas) superiores a las de ISRS e IRSN, y un perfil de seguridad y tolerabilidad manejable.^{23,27,30,31,32} Asimismo, la mirtazapina es una opción terapéutica valiosa para el paciente con trastorno depresivo mayor en vista de su bajo potencial de interacciones medicamentosas.¹

Principales efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con la administración de mirtazapina son: sedación (54%), xerostomía (25%), aumento del apetito (17%), incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol total (12%), estreñimiento (13%), ganancia de peso (12%) y mareo (7%).^{1,16,27,29} En menor porcentaje que

**Cuadro 3.** Fármacos prescritos con mayor frecuencia para el tratamiento convencional del trastorno depresivo mayor^{1,3}

| Grupo farmacológico | Representantes | Ventajas | Efectos secundarios frecuentes |
|--|--|--|---|
| Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) | Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina | • Suele prescribirse para la primera línea de tratamiento | • Apatía, cefalea, diaforesis, disfunción sexual, disminución del apetito, insomnio, mareo, náuseas, nerviosismo, pérdida de peso, sedación • Estos efectos son más prominentes en tratamientos prolongados |
| Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) | Reboxetina | • Eficacia antidepresiva demostrada | • Efectos anticolinérgicos leves y taquicardia |
| Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN) | Desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina | • Útiles en pacientes resistentes a ISRS y en algunas formas de dolor crónico | • Semejantes a los producidos por los ISRS (aplica también la advertencia acerca de su prescripción en tratamientos prolongados) |
| Antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos | Amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina | • Son los antidepresivos más antiguos (actualmente, han dejado de ser la primera línea de tratamiento); eficaces contra el dolor crónico | • Antiadrenérgicos: cardiotoxicidad (en sobredosis), disfunción sexual, efectos en la conducción cardiaca semejantes a los de los antiarrítmicos de clase 1A, hipotensión postural, mareo, reducción del umbral convulsivo, taquicardia • Anticolinérgicos: alteraciones cognitivas y de memoria, estreñimiento, hipertermia, retención urinaria, taquicardia sinusal, visión borrosa, xerostomia • Antihistamínicos: aumento del apetito, aumento de peso, hipotensión, sedación |
| Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) | Fenelzina, isocarboxacida, selegilina, traniłcipromina | • Útiles en 59 a 71% de pacientes con depresión atípica | • Aumento de peso, disfunción sexual, hipotensión ortostática, insomnio, sedación • Síndrome serotoninérgico: inicio súbito de hipertermia, hipertensión arterial y taquicardia, con riesgo potencial contra la vida • En la actualidad, poco populares debido a que su administración exige concomitantemente una dieta libre de tiramina |
| Antidepresivos atípicos | Bupropión, nefazodona, trazodona | • Útil en programas de abolición del tabaquismo | • Agitación, aumento en el riesgo de convulsiones, cefalea, estreñimiento, insomnio, náuseas, temblor, xerostomía |

los previos: hipotensión y síndrome de piernas inquietas.^{1,27}

En pacientes con agitación o ansiedad, la mirtazapina mejora la continuidad y la calidad del sueño y contribuye a la resincronización del ritmo

circadiano.^{16,27,33} El tratamiento de largo plazo con mirtazapina incrementa –principalmente en pacientes ancianos, con alteraciones cerebrales de base o con alteraciones postraumáticas del sueño– el riesgo de caídas derivado de la sedación y la incidencia de delirios y pesadillas.^{26,27}

Cuadro 4. Mirtazapina: comportamiento farmacológico^{23,31,32}

| | |
|-------------------------------|--|
| Absorción y biodisponibilidad | <ul style="list-style-type: none"> La absorción es rápida, completa y no afectada por la ingestión de alimentos A los 5 días de la dosis inicial, se alcanzan concentraciones en estado estacionario correspondientes a una biodisponibilidad de 50% En comparación con varones y pacientes jóvenes, en mujeres y pacientes ancianos las concentraciones y la biodisponibilidad son mayores |
| Volumen de distribución | <ul style="list-style-type: none"> Durante el estado estacionario, 107 ± 42 L |
| Unión a proteínas plasmáticas | <ul style="list-style-type: none"> ~ 85% |
| Metabolismo | <ul style="list-style-type: none"> Hepático de primer paso y adicionalmente en las mucosas intestinales Las principales vías son la desmetilación y la hidroxilación, seguidas de glucuronidación El sistema enzimático CYP3A induce la formación de metabolitos N-desmetil y N-óxido |
| Depuración | <ul style="list-style-type: none"> En hombres jóvenes, 31 L/h y más lenta en pacientes ancianos Reducida en 30% en insuficiencia renal o hepática moderadas y en 50% en hepatopatía o nefropatía severas |
| Eliminación | <ul style="list-style-type: none"> Principalmente renal (75%) y en heces fecales (15%) |
| Vida media terapéutica útil | <ul style="list-style-type: none"> 20 a 40 h (37 h en mujeres y 26 h en hombres) |

En comparación con los antidepresivos convencionales, la mirtazapina genera muy bajos índices (menos de 1%) de efectos, como agitación, insomnio, eventos cardiovasculares o disfunción sexual; de entre todos los antidepresivos disponibles, la mirtazapina es el menos asociado con este último efecto.^{1,16,33}

Interacciones con otros fármacos y con otras sustancias

La mirtazapina dispone de un bajo potencial para la interacción clínicamente significativa con otros fármacos. La administración concomitante de cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas de mirtazapina; por el contrario, la coadministración de carbamazepina las reduce, sobre todo al inicio del tratamiento.³¹ Si bien aún no se dispone de datos suficientes acerca de los efectos de la combinación de mirtazapina con inhibidores de la monoaminooxidasa, por lo general se desaconseja la administración combinada de estos dos agentes. También se desaconseja la administración concomitante de diazepam, porque la combinación de ésta con mirtazapina reduce significativamente la destreza motora y cognitiva. Este mismo efecto

se observa en pacientes tratados con mirtazapina que consumen bebidas con contenido alcohólico.³²

Efectos de mirtazapina en adultos con trastorno depresivo mayor

Los resultados de metanálisis, revisiones y revisiones sistemáticas acerca de la farmacología y el perfil de eficacia y seguridad-tolerabilidad de mirtazapina publicados durante los últimos 20 años permiten establecer las conclusiones resumidas en el Cuadro 5.^{30,34-43}

Efectos en pacientes con cardiopatías

La advertencia acerca de la prescripción cautelosa de mirtazapina a pacientes con cardiopatías, o con riesgo de ellas, se basa en los efectos cardiovasculares producidos directamente por este antidepresivo,^{44,45} los mediados por los efectos secundarios intrínsecamente relacionados con la administración de mirtazapina^{30,44,45} y los derivados de la coadministración con clonidina.^{46,47} La mirtazapina es, en general, segura para los pacientes con cardiopatía ya establecida.⁴⁷ Aunque no incrementa significativamente la



Cuadro 5. Perfil farmacológico, de eficacia y de seguridad-tolerabilidad de la mirtazapina durante el tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor: resultados de los metanálisis y las revisiones y revisiones sistemáticas publicados entre 2001 y 2018^{30,34-43}

Perfil farmacológico^{34,42,43}

- El mecanismo de acción dual de la mirtazapina, con actividad simultánea en el sistema serotoninérgico y el noradrenérgico, explica el rápido inicio de acción de este antidepresivo al comparar con otros antidepresivos, incluidos fluoxetina, paroxetina o sertralina
- Son poco probables las interacciones clínicamente significativas entre la mirtazapina y otros fármacos
- Tomando como base su rápido inicio de acción, su relativamente favorable perfil de seguridad y tolerabilidad –incluso en situaciones de sobredosis–, la mirtazapina es una opción terapéutica ventajosa para el tratamiento de la depresión y otras afecciones concomitantes

Perfil de eficacia^{30,34-39,41,42}

- Para el tratamiento de los síntomas depresivos, la mirtazapina proporciona una respuesta rápida y sostenida, y es eficaz en diferentes poblaciones de pacientes: ancianos (con o sin agitación), con ansiedad y depresión melancólica, con depresión resistente, o con depresión y ansiedad relacionadas con alcoholismo
- La eficacia antidepresiva de la mirtazapina es superior a placebo y comparable con la de amitriptilina, citalopram, clomipramina, doxepina, fluoxetina, paroxetina y venlafaxina
- La mirtazapina contribuye con el alivio del dolor
- Para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor, en siete estudios en los que se utilizó la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton, la mirtazapina produjo un promedio de reducción de los síntomas depresivos y de las complicaciones de ésta de -5.06 ± 4.30 (vs -3.28 ± 4.23 con placebo).
- En otra revisión sistemática de siete estudios en los que se utilizó para la evaluación la Escala de Hamilton, el tratamiento durante seis semanas con mirtazapina fue superior al tratamiento con paroxetina para lograr una respuesta favorable (58.3 a 63.3% con mirtazapina vs 44.5 a 60.2% con paroxetina) y mayores índices de remisión (45% con mirtazapina vs 38.8% con paroxetina)
- En tratamientos de ocho semanas, la administración de mirtazapina produjo una respuesta favorable en 57.5 a 65.5% de pacientes (vs 50 a 74% con paroxetina) y remisión en 20.1 a 42% de pacientes (vs 24.1 a 36% con paroxetina)
- En un metanálisis de 10 estudios, 62.1% de pacientes con trastorno depresivo mayor obtuvo una respuesta positiva con mirtazapina (vs 62.1% con ISRS).
- En una revisión Cochrane de 59 estudios clínicos, la mirtazapina demostró superioridad sobre la sertralina para la reducción temprana de los síntomas de trastorno depresivo mayor (proporción de comparaciones [*odds ratio*: OD]: 1.40; intervalo de confianza [IC95]: 1.00 a 1.94; $p = 0.05$)
- En otra revisión Cochrane de 29 estudios, la mirtazapina demostró eficacia equiparable a la de los antidepresivos tricíclicos para producir una respuesta favorable temprana (a las dos semanas de tratamiento) en pacientes con trastorno depresivo mayor (OD: 0.85; IC95: 0.64 a 1.13); la eficacia de ambos tipos de agentes se mantuvo a las 6 a 12 semanas de tratamiento (OD: 0.89; IC95: 0.72 a 1.10)
- En la misma revisión Cochrane de 29 estudios, la mirtazapina demostró una eficacia significativamente mayor a la de los ISRS a las dos (OD: 1.57; IC95: 1.30 a 1.88) y a las 6 a 12 semanas de tratamiento (OD: 1.19; IC95: 1.01 a 1.39)
- Otro dato aportado por la revisión Cochrane de 29 estudios apuntó hacia la eficacia superior de la mirtazapina, respecto de la venlafaxina, a las dos semanas (OD: 2.29; IC95: 1.45 a 3.59) y a las 6 a 12 semanas (OD: 1.53; IC95: 1.03 a 2.25)
- La mirtazapina es especialmente útil en pacientes con ansiedad y alteraciones del sueño comórbidas
- La mirtazapina es eficaz en tratamientos de largo plazo

Perfil de seguridad y tolerabilidad^{34,36,37,41}

- Los efectos secundarios más frecuentes al administrar mirtazapina son xerostomía, sedación, incremento del apetito y del peso corporal
- La mirtazapina proporciona beneficios antieméticos
- La evidencia disponible no permite aún la recomendación para la administración de mirtazapina en depresión asociada con demencia, pacientes con depresión y dependencia de cocaína y aquéllos con apnea obstructiva del sueño
- En un metanálisis de diez estudios, pocos de los pacientes tratados con mirtazapina padecieron insomnio o náuseas (mientras que algunos de los tratados con ISRS sufrieron aumento de peso corporal, fatiga, sedación excesiva y xerostomía)
- En la revisión Cochrane de 59 estudios clínicos, los pacientes tratados con mirtazapina, respecto de los manejados con sertralina, tuvieron menos episodios de diarrea (OD: 2.74; IC95: 1.52 a 4.97; $p = 0.0009$), insomnio (OD: 2.72; IC95: 1.15 a 6.43; $p = 0.02$) o náuseas (OD: 3.68; IC95: 2.10 a 6.45; $p \leq 0.0001$)
- A diferencia de los ISRS, la mirtazapina no produce disfunción sexual
- La mirtazapina es segura en tratamientos de largo plazo

presión arterial –pero sí el ritmo cardíaco– y su administración no se relaciona con alteraciones electrocardiográficas clínicamente relevantes,⁴⁴ puede inducir elevaciones leves del segmento QT. Las dosis supraterapéuticas propician la aparición de taquicardia ventricular en pacientes con factores de riesgo para ella o que consumen otros fármacos que la favorecen.⁴⁵

Son muy raros los reportes en los que se ha implicado a la mirtazapina con la ocurrencia o el empeoramiento de: angina pectoris, bradicardia, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca izquierda.⁴⁴ Más aún, se ha demostrado que el tratamiento con mirtazapina no incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio previo.⁴⁶ La recomendación acerca de la administración cautelosa de mirtazapina en pacientes con riesgo cardiovascular o coronariopatía deriva, asimismo, de dos de los efectos secundarios posibles al administrar este fármaco: su potencial para el aumento del peso corporal y para la aparición de hipotensión ortostática.^{46,47,48} Por tal razón, se recomienda el monitoreo cardiovascular en pacientes tratados con este agente.^{44,45,48}

La prevención referente a la posible aparición de hipotensión ortostática cuando se administra mirtazapina debe interpretarse en contexto: con dosis terapéuticas del fármaco (de hasta 30 mg) la hipotensión es un efecto secundario raro (puede ocurrir en menos de 1% de pacientes); esta incidencia aumenta entre 5 y 7% en situaciones de sobredosis,^{44,45} e incluso las dosis tóxicas de mirtazapina (más de 975 mg) producen sedación significativa, aunque no efectos respiratorios o cardiovasculares severos o convulsiones.⁴⁹

Aun siendo la hipotensión un efecto relativamente raro en pacientes tratados con mirtazapina, se recomienda la vigilancia estrecha en quienes tienen otros padecimientos que, por sí

mismos, incrementan el riesgo de hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento farmacológico antihipertensivo) o con antecedente de cardiopatías que pudieran empeorar a partir de la hipotensión (infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, angina).³² Finalmente, la coadministración de mirtazapina y clonidina puede reducir el efecto antihipertensivo de ésta hasta el grado de tener que enfrentarse con una urgencia médica.^{46,47}

Pacientes con enfermedad renal o hepática

Tal y como se indicó en el **Cuadro 4**, el metabolismo de la mirtazapina es ampliamente hepático y su principal vía de eliminación es por la orina, además de que la insuficiencia renal o hepática puede reducir entre 30 y 50% su depuración.²³ En personas con hepatopatía crónica, la depuración plasmática de la mirtazapina se reduce ≥33% y ello, correlativamente, aumenta en igual proporción la vida media terapéutica útil del antidepresivo.⁵⁰ Pese a que incluso en 10% de los pacientes tratados con mirtazapina se observan elevaciones de las aminotransferasas hepáticas, esta alteración es leve, casi siempre de alivio espontáneo y no indicativa de ajuste de dosis o de suspensión del tratamiento.⁵¹

Se han reportado muy pocos casos de alteración hepática relacionada con elevación prominente de las enzimas hepáticas, con o sin ictericia; cuando esta alteración ocurre, inicia meses a años después de haber recibido tratamiento continuo con mirtazapina, pero suele ceder a los tres meses de la suspensión del tratamiento.^{50,51}

Para prevenir las complicaciones hepáticas en pacientes con síntomas depresivos que toman mirtazapina, se sugiere iniciar con 50% de la dosis proyectada para, posteriormente, proceder a la titulación en función de los efectos terapéuticos y secundarios observados.⁵⁰ Además, debería evitarse la coadministración de mirtazapina con



fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico (fluoxetina, tramadol, venlafaxina), como medida profiláctica contra la probable génesis de síndrome serotoninérgico.⁵⁰

En las guías de tratamiento se recomienda la administración preferencial de mirtazapina (antes que antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa) en pacientes con insuficiencia renal crónica; para efectos prácticos, es recomendable:^{52,53}

- En pacientes con enfermedad renal, iniciar el tratamiento con una dosis terapéutica mínima de mirtazapina (7.5 mg al día), vigilar en forma estrecha y ajustar con lentitud hasta llegar a la que será la dosis regular, eficaz y tolerable.
- Mantener la dosis regular diaria de mirtazapina en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR: *estimated glomerular filtration rate*) de entre 30 y 60 mL/min.
- Limitar a 15 mg al día la dosis de mirtazapina en pacientes con eGFR de 15 a 30 mL/min o, en los que reciben hemodiálisis.

Pacientes con diabetes mellitus

Uno de los efectos secundarios reconocidos de la mirtazapina es su potencial de aumento del peso corporal;⁵⁴⁻⁵⁶ debido a que también se reconoce que el incremento en el peso es un factor de riesgo modificable para prevenir el inicio de la diabetes mellitus tipo 2⁵⁶ (mediando entre el factor de riesgo y la enfermedad una cadena patológica que incluye al aumento en el índice de masa corporal, la intolerancia a la glucosa, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el incremento en el riesgo de síndrome metabólico), podría pensarse que, con el propósito de disminuir el riesgo de diabetes tipo 2 debería

evitarse la administración de un antidepresivo que puede aumentar el peso y que un antidepresivo tal no sería recomendable para pacientes con diabetes establecida.^{54,55,57}

Pese a dicha cadena “lógica” de razonamiento, en experimentos preclínicos se ha observado que, en realidad, la mirtazapina tiene un potencial antihiperglucemiante derivado de su capacidad para modular la expresión hepática de leptina y de galanina mediante la reducción en la actividad del transportador de glucosa de tipo 2 (GLUT-2).⁵⁸

En estudios clínicos con pacientes afectados por trastorno depresivo mayor con factores de riesgo de diabetes, o con diabetes establecida, la administración regular de mirtazapina hasta por seis meses –aunque está asociada con incremento del peso corporal y del IMC– no influye significativamente en la sensibilidad a la insulina ni altera la tolerancia a la glucosa, reduce los valores de hemoglobina glucosilada, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y colesterol total, e incrementa las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad sin modificar las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.⁵⁵

En suma, la administración regular de dosis terapéuticas de mirtazapina es segura para los pacientes con diabetes de tipo 2 y tiene cierto potencial antihiperglucemiante.⁵⁵

Pacientes ancianos

Por lo general, los pacientes ancianos toleran bien el tratamiento con mirtazapina y éste no se correlaciona con aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares.³⁴ No hay que olvidar que en estos pacientes están aumentadas las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de la mirtazapina. En los ancianos la depuración y la eliminación del fármaco son más lentas.²³ En este grupo de edad el tratamiento a largo plazo

con mirtazapina podría incrementar el riesgo de caídas asociadas con sedación.^{26,27}

La población geriátrica es frágil porque, en ella, al deterioro fisiológico consustancial al envejecimiento en todos los sistemas del organismo se suman la comorbilidad, la multimorbilidad y la polifarmacia (es decir, la mayor probabilidad de interacciones medicamentosas) que, en conjunto, potencian el riesgo de dependencia, deterioro funcional, discapacidad, institucionalización, y reducción de la calidad de vida relacionada con la salud.⁵⁹

En estudios controlados con distribución al azar realizados con pacientes de 65 años de edad o más tratados con mirtazapina por trastorno depresivo mayor durante 6 a 12 semanas, este antidepresivo ha demostrado rápido inicio de acción, eficacia para la atenuación de los síntomas, altas tasas de remisión, pocas interacciones medicamentosas y mejoría de la calidad del sueño, además de un perfil de tolerabilidad favorable.^{60,61,62}

Estos resultados se complementan con disminución del costo del tratamiento debido a que la administración continuada de mirtazapina reduce en el largo plazo la necesidad de ansiolíticos, hipnóticos o ambos.⁶³

En cuanto a seguridad, debe mantenerse (principalmente al inicio del tratamiento) una conducta vigilante ante el potencial riesgo de hiponatremia, efecto poco frecuente en pacientes ancianos tratados con mirtazapina, aunque más probable en cuadros que cursan con delirio y alteración mental comórbidas.⁶⁴

CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor comprende una significativa cantidad de síndromes psicobiológicos en los que los síntomas cardinales, disforia y anhedonia, se acompañan de alteraciones cog-

nitivas y somáticas que producen un significativo deterioro funcional.

El efecto del trastorno depresivo mayor es más numeroso en hombres que en mujeres; tiene baja incidencia durante la infancia, pero el suicidio asociado con trastorno depresivo mayor es el principal factor de decesos entre la población adolescente.

El trastorno depresivo mayor recrudece la severidad de las enfermedades crónicas comórbidas, al mismo tiempo que éstas constituyen importantes factores de riesgo de trastorno depresivo mayor.

En la fisiopatogenia del trastorno depresivo mayor participan factores que se entrelazan y se entremezclan hasta constituir una sola unidad patológica dotada de facetas múltiples; sobresalen, entre ellas, los factores genéticos, anatomopatológicos y moleculares, los relacionados con el neurotropismo que altera la neuroplasticidad y el estado proinflamatorio.

Para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor se recurre a la herbolaria (asociada presumiblemente con pocos efectos secundarios, aunque muy poco evaluada en estudios clínicos bien diseñados y controlados), diferentes psicoterapias (con o sin ejercicio físico) y terapias somáticas; en la actualidad, existen diferentes opciones de tratamiento farmacológico.

La mirtazapina es un antidepresivo de nueva generación que actúa simultáneamente en varios sistemas (noradrenérgico, serotoninérgico, histamínico, muscarínico).

A diferencia de los antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina o de serotonina y noradrenalina, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.



El múltiple mecanismo de acción de la mirtazapina y su comportamiento farmacológico característico dotan a este antidepresivo de un rápido inicio de acción, un alto porcentaje de respuesta positiva por parte de los pacientes, tasas de remisión en la etapa inicial del tratamiento superiores a las asociadas con otros antidepresivos, y bajo potencial para interacciones medicamentosas.

Los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con la administración de mirtazapina son sedación, xerostomía, aumento del apetito, incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, estreñimiento, ganancia de peso corporal y mareo; en comparación con los antidepresivos convencionales, la administración de mirtazapina genera muy bajos índices de efectos, como agitación, insomnio, eventos cardiovasculares o disfunción sexual.

La mirtazapina es una opción terapéutica eficaz y segura para pacientes con cardiopatías, insuficiencia renal o hepática, o diabetes mellitus. También lo es para las poblaciones geriátricas.

REFERENCIAS

1. Soleimani L, Lapidus KAB, Iosifescu DV. Diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Neurol Clin* 2011; 29 (1): 177-93; doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.010.
2. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety* 2017; 06 (01); doi: 10.4172/2167-1044.1000255.
3. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000; 28 (2): 335-41; doi: 10.1016/S0896-6273(00)00112-4.
4. Ramírez-Bermúdez J. Depresión: la noche más oscura. Penguin-Random House, Ciudad de Mexico, 2020.
5. American Psychiatric Association (APA). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. APA, Arlington (VA), 2013.
6. Stein D, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Medicine* 2020; 18 (21). doi.org/10.1186/s12916-020-1495-2.
7. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017. Disponible: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=0886B5297E6F5A04AA4F2F2FD5FE36F9?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/>; consultado: septiembre 01, 2020.
8. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, et al. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 521-8. doi: 10.1192/bjp.bp.106.025841.
9. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Guía de Práctica Clínica (GPC): Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto, evidencias y recomendaciones. CENETEC, México, 2015; Catálogo de Guías Maestras de Práctica Clínica, IMSS-161-09.
10. Castillo Manzano R, Arankowsky Sandoval G. Violencia intrafamiliar como factor de riesgo para trastorno depresivo mayor en mujeres: estudio de casos y controles. *Rev Biomédica* 2008; 19 (3): 128-36; doi: 10.32776/revbiomed.v19i3.517.
11. Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, et al. Prevalencia, causas y tratamiento de la Depresión Mayor. *Rev Biomédica* 2017; 28 (2): 89-115. doi: 10.32776/revbiomed.v28i2.557.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 386-9. doi: 10.1126/science.1083968.
13. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain* 2007; 130 (9): 2367-74. doi: 10.1093/brain/awm150.
14. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (10): 1156-65. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1156.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 70-5. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.
16. Culpepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major depressive disorder: understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability. *Am J Med* 2015; 128 (9): S1-15. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.001.
17. Mayo Clinic. Depresión (trastorno depresivo mayor). Disponible: www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007; consultado: julio 02, 2020.
18. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 2: Psychological

- treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61 (9): 524-39. doi. 10.1177/0706743716659418.
- 19. Alberdi-Sudupe J, Taboada O, Castro-Dono C, Vázquez-Ventoso C. Depresión. *Guías Clínicas* 2006; 6 (11): 1-6.
 - 20. Martín-García Sancho JC, Hernández-Vera MR (coords.). *Guía de práctica clínica de los trastornos depresivos*. Consejería de Sanidad-Servicio Murciano de Salud-Subdirección General de Salud Mental, Murcia, 2009.
 - 21. Sistema Nacional de Salud (SNS), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y adolescencia: actualización*. SNS, Madrid, 2018.
 - 22. Cornelius JR, Chung T, Douaihy AB, Kirisci L, et al. Mirtazapine in comorbid major depression and an alcohol use disorder: a double-blind placebo-controlled pilot trial. *Psychiatry Res* 2016; 242: 326-30. doi. 10.1016/j.psychres.2016.06.005.
 - 23. University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank. Mirtazapine. Disponible: www.drugbank.ca/drugs/DB00370; consultado: enero 31, 2020.
 - 24. Sado M, Wada M, Ninomiya A, Nohara H, et al. Does the rapid response of an antidepressant contribute to better cost-effectiveness? Comparison between mirtazapine and SSRIs for first-line treatment of depression in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73 (7): 400-8. doi. 10.1111/pnc.12851.
 - 25. Woo HI, Lim SW, Myung W, Kim DK, et al. Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: genome-wide gene expression analysis. *Exp Mol Med* 2018; 50 (8). doi. 10.1038/s12276-018-0123-0.
 - 26. Tsutsumi T, Sugawara H, Ito R, Asano M, et al. Identifying predictive clinical characteristics of the treatment efficacy of mirtazapine monotherapy for major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2533-8. doi. 10.2147/NDT.S112901.
 - 27. Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19 (9). doi. 10.1007/s11920-017-0816-4.
 - 28. Song HR, Bahk WM, Woo YS, Jeong JH, et al. Efficacy and tolerability of generic mirtazapine (Mirtax) for major depressive disorder: multicenter, open-label, uncontrolled, prospective study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13 (2): 144-9. doi. 10.9758/cpn.2015.13.2.144.
 - 29. Jilani T, Gibbons J, Faizy R, Saadabad A. *Mirtazapine*. Stat Peals, Tresaure Island, StatPearls Publishing, 2020.
 - 30. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357-66. doi. 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
 - 31. Asofarma de México. Información para prescribir (IPP) Comenter® (mirtazapina, tabletas). Núm. Reg. 153M2005 SSA IV.
 - 32. PR Vademeum. Mirtazapina. Disponible: <https://mx.prvademeum.com/principio-activo/mirtazapina-2888/>; consultado: enero 31, 2020.
 - 33. Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review. *Chonnam Med J* 2018; 54: 101-12. doi. 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
 - 34. Anttila SAK, Leinonen EVJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7 (3): 249-64. doi. 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x.
 - 35. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 337-45. doi. 10.1017/s1461145701002565.
 - 36. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (8): 843-8. doi. 10.1177/0269881107083808.
 - 37. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4). doi. 10.1002/14651858.CD006117.pub4.
 - 38. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12). doi. 10.1002/14651858.CD006528.pub2.
 - 39. González-Rodríguez A, Gastó-Ferrer C, Navarro-Odriozola V. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus paroxetine in the treatment of major depressive disorder. *Clin Med Insights Therapeutics* 2012; 4: 57-63.
 - 40. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One* 2012; 7 (8). doi. 10.1371/journal.pone.0042003.
 - 41. Alam A, Voronovich Z, Carley J. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15 (5). doi. 10.4088/PCC.13r01525.
 - 42. Park SC, Oh HS, Oh DH, Jung SA, et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (4): 468-4. doi. 10.3346/jkms.2014.29.4.468.
 - 43. Khouzam HR, Bhatia R, Sowden G. A review of mirtazapine use for primary providers. *EC Neurology* 2017; 4: 119-34.
 - 44. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WVR. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (3): 305-9.



45. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Univ Hear Cent* 2013; 8 (4): 169-76.
46. Bostwick J. The heart of depression: treating patients who have cardiovascular disease. *Curr Psychiatry* 2011; 10 (1): 31-4.
47. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 2006; 295 (24): 2874-81. doi. 10.1001/jama.295.24.2874.
48. Vieweg WV, Julius DA, Fernandez A, Wulsin LR, et al. Treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med* 2006; 119 (7): 567-73. doi. 10.1016/j.amjmed.2006.02.037.
49. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an anti-depressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (1): 10-21.
50. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (8): 880-92. doi. 10.1111/apt.12925.
51. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet], National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Mirtazapine. Disponible: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548216/; consultado: julio 22, 2020.
52. UK Medicines Information (UKMi), National Health Service (NHS). What is the first choice antidepressant for patients with renal impairment? Nov 2017.
53. BCRenal. Antidepressant use in adults with chronic kidney disease. Disponible: www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Antidepressant%20Use%20in%20Adults%20with%20Chronic%20Kidney%20Disease.pdf; consultado: julio 22, 2020.
54. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, Beiting PA, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29 (1): 170. doi. 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1762.
55. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim IH, et al. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (5): 588-94. doi. 10.1097/JCP.0000000000000183.
56. Allen S, Fisher M, Phipps N. The correlation between depression and diabetes. *US Pharm* 2014; 39 (10, Diabetes Suppl): 12-5.
57. Alviso-De la Serna L, Ramírez-Abascal M. El paciente con diabetes mellitus y depresión. *Residente* 2009; 4 (2): 47-50.
58. Bektur E, Sahin E, Baycu C. Mirtazapine may show anti-hyperglycemic effect by decreasing GLUT2 through leptin and galanin expressions in the liver of type 1 diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2019; 22 (6): 676-82. doi. 10.22038/ijbms.2019.34529.8190.
59. Castellanos-Olivares A, Sánchez-Ruiz J, Gómez-Sánchez G, Salgado-Figueroa M. Prevalencia de comorbilidades en el paciente geriátrico y pronóstico postoperatorio. *Rev Mex Anestesiol* 2017; 40(Supl. 1): S103-5.
60. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016; 38 (11): 2340-72. doi. 10.1016/j.clinthera.2016.09.010.
61. Holland J, Bhogle M. Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. *Psychiatria Danubina* 2013; 25 (Suppl. 2): 286-90.
62. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10 (5): 541-50. doi. 10.1097/00019442-200209000-00007.
63. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5 (2): 101-6. doi. 10.1016/S1525-8610(04)70063-8.
64. Ladino M, Guardiola VD, Paniagua M. Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. *J Palliat Med* 2006; 9 (2): 258-60. doi. 10.1089/jpm.2006.9.258.



Singulto, una puesta al día en causas, protocolo diagnóstico y tratamiento

Singultus, an update in causes, diagnostic protocol and treatment.

Alejandro Ezquerra-Osorio,¹ Adriana Vergara-Suárez²

Resumen

El singulto, conocido como hipo, es un espasmo involuntario repetitivo que causa el cierre de la glotis produciendo el sonido característico. Generalmente es una condición benigna y de alivio espontáneo. Existen muchas causas, la más frecuente es la gastrointestinal y de ésta la distensión gástrica y el reflujo gastroesofágico. La mayor parte de las veces no amerita estudio, pero en los sujetos en quienes dura más de 48 horas siempre es necesario realizar protocolo diagnóstico, porque pudiera tratarse de enfermedades graves o urgentes de tratar. Existen múltiples remedios caseros que pueden llegar a funcionar, principalmente en los que duran menos de 24 horas. El tratamiento farmacológico puede prescribirse mientras se diagnostica la causa o se trate de un singulto intratable, los medicamentos más prescritos son baclofeno, clorpromazina y gabapentina. El singulto intratable lleva a deterioro en la calidad de vida, se asocia con depresión, trastornos del sueño y a veces de la alimentación.

PALABRAS CLAVE: Singulto; hipo; baclofeno; clorpromazina.

Abstract

The hiccup or singultus is a repetitive involuntary spasm that causes the closing of the glottis producing the characteristic sound. It is usually benign and self-limiting condition. There are many etiologies, the most frequent is the gastrointestinal and from this the gastric distension and gastroesophageal reflux. Most of the time it does not merit study, being always necessary to carry out diagnostic protocol in those that last more than 48 hours, since they could be serious or urgent diseases. There are multiple home remedies that can function, mainly in those that last less than 24 hours. The pharmacological treatment can be used whereas the etiological cause is diagnosed or if it is an untreatable hiccup. The most commonly prescribed drugs are baclofen, chlorpromazine and gabapentin. The intractable hiccup leads to deterioration in the quality of life, being associated with depression, sleep disorders and sometimes in the diet.

KEYWORDS: Singultus; Hiccup; Baclofen; Chlorpromazine.

¹ Residente de cuarto año de Medicina interna, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

² Residente de cuarto año de Medicina interna, Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Recibido: 25 de mayo 2019

Aceptado: 6 de agosto 2019

Correspondencia

Alejandro Ezquerra Osorio
aeo900@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Ezquerra-Osorio A, Vergara-Suárez A. Singulto, una puesta al día en causas, protocolo diagnóstico y tratamiento.

Med Int Méx. 2021; 37 (1): 78-85.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3221>



ANTECEDENTES

La primera mención de esta afección fue en 1627 con Lupton, aunque ya existían especulaciones de este síntoma con Hipócrates y Galeno, quienes los relacionaban con afectación al hígado o estómago. En 1833, Shortt fue el primero en sospechar que estaba implicado el nervio frénico en la generación del singulto.¹

DEFINICIÓN

Singulto es el término médico para denominar al hipo, proviene del latín *singultus*, que significa suspiro.² Es el resultado de la contracción abrupta, involuntaria e intermitente del diafragma y músculos intercostales con repentino cierre de la glotis.

EPIDEMIOLOGÍA

Ocurre a cualquier edad, desde lactantes hasta adultos,³ inclusive se ha detectado en fetos mediante ultrasonido desde el tercer trimestre. No hay diferencia en raza o condiciones socioeconómicas,⁴ pero se ha descrito con más frecuencia en hombres, con relación 4:1.⁵ No hay reportes de casos genéticos y solo se ha descrito en la bibliografía una familia donde los siete integrantes tuvieron singulto intratable.⁶

FISIOPATOLOGÍA

El singulto es un reflejo resultado de la irritación de alguna porción en la vía del singulto, ya sea periférica o central. El reflejo consta de tres partes, una vía aferente, centro reflejo y vía eferente. La vía aferente está caracterizada por el nervio vago, frénico y cadena simpática (T6-T12). El centro del reflejo está en el centro respiratorio bulbar, sistema reticular activante, lóbulos temporales y segmentos C3 a C5.⁷ La vía eferente está formada por el nervio frénico e intercostales. Los neurotransmisores impli-

cados en estas vías son GABA y dopamina.^{3,8} La respuesta final de estas complejas vías es la contracción de la glotis por acción del nervio recurrente,² cerrándose 35 milisegundos después de la contracción del diafragma y permaneciendo cerrada durante un segundo. En estudios con fluoroscopia se demostró que lo más común es la contracción unilateral del diafragma, aunque puede llegar a ser bilateral.⁶ El singulto puede ocurrir en cualquier momento del ciclo respiratorio, es más común en la inspiración, su frecuencia puede ser desde 2 veces hasta 60 por minuto.⁶ Al tratarse de un arco reflejo muy extenso, existen muchas causas e incluso se han descrito reportes de casos de enfermedades poco frecuentes que afectan cualquier punto de estas vías. Existen cuatro mecanismos que alteran esta vía provocando singulto: irritación del nervio vago y frénico, alteración del sistema nervioso central, tóxico-metabólicas y psicogénicas. En pacientes oncológicos suele ser multifactorial.

Se ha propuesto que el singulto es fisiológico, ya que al manifestarse en fetos con posterior disminución en frecuencia durante la niñez hacia la vida adulta, es posible que se trate de un mecanismo que prepara al feto y su sistema respiratorio.⁹ En los adultos se ha llegado a pensar que es un reflejo protector de las vías respiratorias contra el reflujo gastroesofágico.⁶

CLASIFICACIÓN

Se clasifica de acuerdo con la duración en agudo, persistente e intratable. Algunas publicaciones incluyen el transitorio que dura de segundos a minutos. Se considera agudo cuando es menor a 48 horas, persistente cuando dura 48 horas a un mes e intratable si es mayor a un mes.² Esta clasificación es importante pues el singulto agudo pocas veces amerita diagnóstico y tratamiento farmacológico, a diferencia de las otras dos clasificaciones donde siempre deberá realizarse un protocolo diagnóstico porque un

singulto mayor a una semana es difícil que desaparezca de manera espontánea, lo que sí es frecuente en los agudos.

CAUSAS

La causa más común es gastrointestinal;¹⁰ sin embargo, en los casos agudos o transitorios puede ser difícil encontrar la causa, al igual que en los niños. En adultos con singulto persistente o intratable, se identifica hasta en 87%. En un estudio retrospectivo en la mitad de los pacientes se identificaron dos o más causas posibles.² El singulto agudo, por lo general, se debe a causas benignas, las más comunes son distensión gástrica por ingesta rápida, distensión gástrica, consumo de bebidas gaseosas, aerofagia, ingesta de alcohol y en el posoperatorio de cirugías intraabdominales por la anestesia o movimiento de vísceras.

Se han identificado más de 100 causas de singulto persistente e intratable, algunas se muestran en el **Cuadro 1**, la más frecuente es el reflujo gastroesofágico.¹¹ De acuerdo con el libro de Record Guiness, el singulto que más duró fue en

un estadounidense y persistió durante 68 años.⁶ En relación con el sistema nervioso central, una lesión a cualquier nivel puede producir singulto, es común que se relacione con isquemia o tumor. Una serie de 99 pacientes con cáncer de esófago documentó que 27% habían tenido singulto mayor a 48 horas.¹²

Algunos medicamentos comúnmente prescritos se asocian con singulto. Los esteroides disminuyen la transmisión sináptica en el mesencéfalo facilitando la estimulación del reflejo del arco del singulto, los derivados de progesterona actúan de la misma forma.¹³ El midazolam puede tener un doble efecto, provoca singulto, pero también ha funcionado para inhibirlo.¹⁴

Se han diagnosticado enfermedades poco frecuentes abordadas a partir de singulto intratable, como sarcoidosis que afectaba los ganglios mediastinales, cáncer esofágico, vólvulo de estómago y cardiopatía isquémica.³ También se ha descrito en procedimientos frecuentes como la colocación de marcapaso en la aurícula derecha por estar cerca del nervio frénico, catéter

Cuadro 1. Causas del singulto

| | |
|--|--|
| Psicogénicas | Oncológicas |
| Estrés, esquizofrenia, anorexia nerviosa | Cáncer de pulmón, gastrointestinal, hepático, pancreático, renal, linfoma |
| Irritación del nervio frénico o vago | |
| Bocio, faringitis, laringitis, cuerpo extraño en el oído, lesiones cervicales, tumores | |
| Torácicas | Metabólicas |
| Infarto agudo de miocardio, pericarditis, mediastinitis, derrame pericárdico o pleural, aneurisma aórtico, tromboembolia pulmonar, neumonía, herpes zoster, ventilación mecánica, marcapaso | Hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperglucemias, hipocapnia, uremia, enfermedad de Addison, fiebre |
| Gastrointestinales | Sistema nervioso central |
| Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, hernia hiatal, distensión gástrica, obstrucción intestinal, pancreatitis, colecistitis, ascitis, absceso subdiafragmático, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis | Tumores, infecciones (encefalitis, meningitis y abscesos), evento vascular cerebral, malformaciones arteriovenosas, esclerosis múltiple, traumatismo, hidrocefalia, siringomielia |
| Posquirúrgicas | Medicamentosas |
| Anestesia general, intubación (estimulación glótis), extensión cuello, distensión gástrica, tracción visceral | Quimioterapia (carboplatino, cisplatino, etopósido), azitromicina, corticoesteroides (dexametasona), benzodiacepinas, opioides, alfa-metildopa, barbitúricos de acción corta, antiparkinsonianos |



venoso central que llega al ventrículo derecho y broncoscopia.³ También se han descrito causas psicológicas, como anorexia nerviosa, crisis de ansiedad y sustos.⁵ Por tanto, veamos siempre el singulto como síntoma de una enfermedad subyacente.

Es importante prestar atención al singulto perioratorio, porque predispone a broncoaspiración durante la inducción, problemas de ventilación durante la cirugía y posquirúrgico.¹⁵

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

La mayor parte de los diagnósticos etiológicos se hacen con la historia clínica, es necesario interrogar datos de alarma en el singulto agudo porque los estudios diagnósticos generalmente se realizan en los sujetos con singulto que dura más de 48 horas.

Debe preguntarse por alimentos que causen distensión gástrica, tabaquismo, medicamentos (principalmente agonista dopamínergicos, esteroides, benzodiacepinas y quimioterapia) y síntomas por aparatos y sistemas, principalmente gástricos, torácicos y neurológicos. ¿Ocurre solo despierto? lo que orienta a dilatación gástrica, enfermedad metabólica o torácica o lesión intracranal.

Exploración

Revisar signos vitales, debe hacerse exploración neurológica buscando focalización y signos meníngeos. Enfocarse en la cabeza y el cuello detallando el oído, la faringe, bocio, masas y adenopatías. En niños es frecuente encontrar cuerpo extraño en el oído. Debe hacerse exploración cardiopulmonar completa y buscar en el abdomen ascitis o datos de colecistitis, apendicitis o pancreatitis.

Siempre debe descartarse infarto agudo de miocardio y evento vascular cerebral en los singultos persistentes.

Estudios

En todos los pacientes con singulto mayor a 48 horas o en los agudos deben realizarse los siguientes estudios de acuerdo con el interrogatorio: electrocardiograma para descartar infarto agudo de miocardio y pericarditis, biometría hemática pensando en proceso infeccioso o neoplásico hematológico, función renal, electrolitos séricos, radiografía de tórax,^{2,4} y troponina.¹ Otros estudios, como determinación de amilasa y lipasa, endoscopia, pH-metría, resonancia magnética de cráneo, tomografía tórax y abdomen se realizarán según sea el caso.^{4,16} En pacientes con monitoreo continuo pueden encontrarse extrasístoles ventriculares durante el singulto, que son secundarias al singulto y no la causa.⁶ La **Figura 1** muestra un algoritmo diagnóstico.

TRATAMIENTO

Debe ir dirigido a la causa, aunque generalmente el singulto es de alivio espontáneo y dura minutos. En los casos agudos pueden intentarse medidas no farmacológicas. En cambio, es importante buscar la causa del singulto persistente o intratable para dar tratamiento etiológico y sintomático.

No farmacológico

Existen muchas maniobras o remedios caseros que pueden llegar a ser efectivos, pero la mayor parte tienen poca evidencia científica. Estas maniobras intentan interrumpir el arco reflejo.¹⁶ Siempre debe recomendarse reducir la porción de los alimentos, comer despacio, restringir el consumo de picante y de alcohol y evitar el de bebidas carbonatadas.

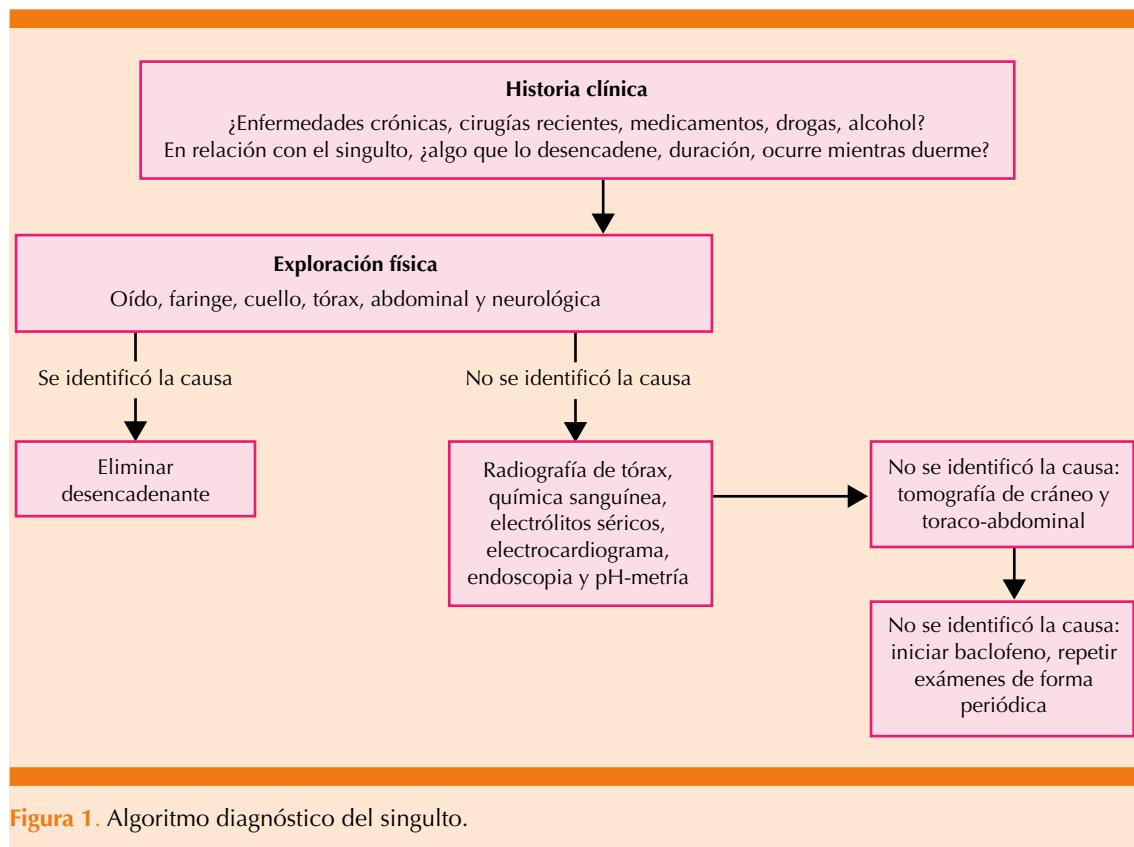


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del singulto.

- Las maniobras de Valsalva, aguantar la respiración (la hipercapnia disminuye la frecuencia del singulto),⁶ beber un vaso de agua fría, recibir un susto, estimulación vagal como inducir vómito, masaje seno carotídeo o compresas frías en la cara¹⁶ son algunas maniobras descritas que han llegado a funcionar.
- Las que tienen evidencia científica, pero con bajo grado de recomendación son: masaje rectal, masaje endoscópico suave en cardias, acupuntura y bloqueo del nervio frénico.² Estas maniobras suelen funcionar en los singultos agudos y difícilmente será la solución en los in-tratables.

Farmacológico

Está indicado generalmente en el singulto persistente o intratable cuando hay deterioro en la calidad de vida o complicaciones. Aunque la clorpromazina tiene la aprobación de la FDA para tratar el singulto, se han descrito otros medicamentos también efectivos.³ Siempre es bueno iniciar con tratamiento empírico contra el reflujo gastroesofágico, con inhibidor de la bomba de protones, al ser la causa más frecuente.

- Baclofeno: es el más recomendado,⁴ a dosis de 5 a 20 mg vía oral cada 8 horas. Es un derivado del GABA que inhibe la motoneurona presináptica y disminuye



la liberación de dopamina. Durante los últimos años es el medicamento más estudiado junto con gabapentina. En una serie de 7 pacientes 3 se curaron con la primera dosis,¹⁷ la dosis máxima al día es de 80 mg.¹⁸ Los efectos secundarios son poco frecuentes e incluyen ataxia, sedación y exacerbación de cuadros psicóticos, que ocurren en personas en alto riesgo, como los adultos mayores y pacientes con alteración en la función glomerular, por tanto, debe prescribirse con precaución en mayores de 60 años y en pacientes con función renal alterada. Se ha llegado a prescribir en pacientes con hemodiálisis a dosis de 2.5-5 mg 3 veces al día sin notables efectos secundarios.¹⁹ En casos que se haya administrado por largo tiempo debe evitarse su interrupción brusca.⁶

- Clorpromazina: hasta 2017 era el único aprobado por la FDA. Se prescribe a dosis de 25 a 50 mg cada 8 horas vía intravenosa o intramuscular. Bloquea la dopamina en el hipotálamo.^{20,21} Es efectiva hasta en 80%.¹⁶ No es de elección en adultos mayores por efectos secundarios frecuentes, como hipotensión, parkinsonismo, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, delirio² y somnolencia.¹¹
- Gabapentina: se prescribe a dosis de 300 mg vía oral cada 8 horas, es un análogo GABA que se administra en singulto al inhibir el diafragma y la excitabilidad de los músculos inspiratorios.²² Puede ser efectivo en las primera semanas pero se han llegado a requerir hasta seis meses de tratamiento.¹ Sus efectos secundarios se asocian con mareo, somnolencia y edema periférico.²³ Requiere ajuste en población con insuficiencia renal. Se ha administrado en conjunto con baclofeno, más omeprazol y cisaprida en casos resistentes.¹

- Lidocaína: dosis de 1 mg/kg intravenoso seguido de infusión 2 mg/min,⁵ estabiliza la membrana celular bloqueando los canales de sodio reduciendo la excitabilidad neuronal, se menciona que nebulizada ocasiona efecto anestésico local de las vías aferentes,¹⁰ evitando los efectos sistémicos cuando se administra vía intravenosa, aunque suele ser más eficaz.²⁴ Es muy frecuente en los hospitales la administración de lidocaína diluida en salicilato de bismuto o magaldrato administrado vía oral; sin embargo, la evidencia no lo menciona.
- Carbamazepina: se prescribe a dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas,² es un antiepiléptico con respuesta de 66 a 88.4%,³ su principal efecto secundario es la somnolencia.
- Metoclopramida: se prescribe a dosis de 10 mg vía oral cada 8 horas, es antagonista del receptor dopaminérgico D3. Los efectos secundarios son mareo y cefalea.² Es útil en el singulto posoperatorio⁶ y cuando el singulto se relaciona con distensión gástrica.⁵
- Nebulización con solución salina 0.9, 2 mL durante 5 minutos.²⁵
- Haloperidol: se prescribe a dosis 2 a 5 mg vía oral cada 24 horas.

En singulto intratable, Petroianu y su grupo administraron cisaprida a dosis de 10 mg cada 8 horas, omeprazol 20 mg cada 24 horas y baclofeno 15 mg cada 8 horas, siendo efectivo en la mayoría de sus pacientes.²⁶ En la actualidad la combinación de omeprazol y cisaprida promete ser eficaz, pero se necesitan más estudios.

Otros tratamientos que se han prescrito son carvedilol, olanzapina, amantadina³ y nifedipino.²⁷

Cuando el tratamiento farmacológico falla pueden intentarse otras opciones, como cirugía realizando frenectomía previo estudio fluoroscópico de ambos hemidiafragmas,⁴ bloqueo del nervio frénico guiado por ultrasonido, acupuntura y masaje rectal.¹⁶

¿Qué especialista debe tratar el singulto? En Alemania se desarrolló un centro para el tratamiento de singulto en la unidad del dolor del departamento de anestesiología en el hospital universitario de Heidelberg. No sabemos cuál es la respuesta a quién lo debe tratar, pero por lo pronto, el médico internista, con lo meticuloso que es, deberá encontrar la causa.

COMPLICACIONES

La mayor parte de las veces el singulto es de alivio espontáneo y las complicaciones son poco frecuentes. El singulto persistente o intratable provoca ansiedad, estrés y alteraciones del sueño, ya que puede persistir en todas las fases del sueño.⁶ Se ha asociado con bloqueos cardíacos, síndrome de aspiración, anorexia, pérdida de peso, disección aórtica, neumomediastino, enfisema subcutáneo,² dehiscencia de herida,¹⁶ problemas de desnutrición, pérdida de peso y deshidratación.³ En pacientes intubados puede aparecer alcalosis respiratoria.⁶

CONCLUSIONES

El singulto es una enfermedad frecuente, generalmente benigna y de alivio espontáneo, que está en todas las especialidades. Aunque pocos pacientes acuden a los hospitales con singulto mayor a 48 horas, los pacientes que lo padecen tienen problemas de ansiedad y afecta su calidad de vida. Es importante realizar un interrogatorio completo para descartar causas graves como primera manifestación de enfermedad sistémica, por tanto, siempre deben realizarse estudios para encontrar la causa del singulto persistente

o intratable. El singulto agudo pocas veces amerita tratamiento médico, éste es necesario en los persistentes e intratables, iniciando con tratamiento empírico contra el reflujo gastroesofágico y baclofeno si no existen contraindicaciones mientras que se encuentra la causa para resolver de manera definitiva el singulto. Aún existe poca evidencia y no hay guías del tratamiento de singulto.

REFERENCIAS

1. Kohse E, Hollmann M, Bardenheuer H, Kessler J. Chronic hiccups: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2017; 125 (4): 1169-1183. doi. 10.1213/ANE.0000000000002289.
2. Capponi M, Accatino L, Gonzalez J. Hipo o singulto: Fisiopatología y enfrentamiento del paciente. *Memoria* 2019; 6: 25-31.
3. Chang F, Lu C. Hiccup: Mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18 (2): 123-130. doi. 10.5056/jnm.2012.18.2.123.
4. Encinas ST, Cañones PJ. El hipo: actuación y tratamiento. *Medicina General* 2001; 30: 40-44.
5. Mowar AB, Nirmal Y, Smita G, Pranesh N, et al. Hiccups. *J Indi Acad Clin Med* 2014; 15: 216-219.
6. Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, et al. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J* 1993; 6: 563-575.
7. McFarling DA, Susac JO. Hoquet diabolique: intractable hiccups as a manifestation of multiple sclerosis. *Neurology* 1979; 29: 797-801. doi. 10.1212/wnl.29.6.797.
8. Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; 20 (2): 149-54. doi. 10.1177/104990910302000214.
9. Straus C, Vasilakos K, Wilson RJ, Oshima T, et al. A phylogenetic hypothesis for the origin of hiccup. *Bioessays* 2003; 25: 182-188. https://doi.org/10.1002/bies.10224.
10. Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; 20 (2): 149-54. doi. 10.1177/104990910302000214.
11. Gorordo DLA, Martínez CA, Castro ME. Singulto persistente en Urgencias. *Rev Hosp Jua Mex* 2016; 83:161-164.
12. Khorakiwala T, Arain R, Mulsow J, Walsh TN. Hiccups: an unrecognized symptom of esophageal cancer? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 801.
13. Pertel P, Till M. Intractable hiccups induced by the use of megestrol acetate. *Arch Intern Med* 1998; 158: 809-810.
14. Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 59-61. https://doi.org/10.1016/0885-3924(96)00051-6.



15. Baumann A, Weicker T, Alb I, Audibert G. Baclofen for the treatment of hiccup related to brainstem compression. Ann Fr Anesth Reanim 2014; 33: e27-e28. doi. 10.1016/j.annfar.2013.10.023.
16. Quiroga J, García J, Guedes J. Hiccups: a common problem with some unusual causes and cures. Br J Gen Pract 2016; 66 (652): 584-586. doi. 10.3399/bjgp16X687913.
17. Mirijello A, Addolorato G, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Baclofen in the treatment of persistent hiccup: a case series. Int J Clin Pract 2013; 67: 918-921. doi. 10.1111/ijcp.12184.
18. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, et al. Baclofen therapy for chronic hiccup. Eur Respir J 1995; 8: 235-237. doi. 10.1183/09031936.95.08020235.
19. Hadjiyannacos D, Vlassopoulos D, Hadjiconstantinou V. Treatment of intractable hiccup in haemodialysis patients with baclofen. Am J Nephrol 2001; 21: 427-428. doi.10.1159/000046290.
20. Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. J Am Med Assoc 1955; 157: 309-310. doi. 10.1001/jama.1955.02950210005002.
21. Martínez Rey C, Villamil Cajoto I. Hiccup: review of 24 cases. Rev Med Chil 2007; 135: 1132-1138. doi. 10.4067/s0034-98872007000900006.
22. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Ukmar M, et al. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow up. Neurologist 2004; 10: 102-106. doi. 10.1097/01.nrl.0000117824.29975.e7.
23. Thompson DF, Brooks KG. Gabapentin therapy of hiccups. Ann Pharmacother 2013; 47: 897-903. doi. 10.1345/aph.1S018.
24. Boulouffe C, Vanpee D. Severe hiccups and intravenous lidocaine. Acta Clin Belg 2007; 62: 123-125. doi. 10.1179/acb.2007.021.
25. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3rd ed. Radcliffe Medical Press, 2008; 191.
26. Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, et al. Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cisapride, omeprazole, and baclofen. Clin Ther 1997; 19 (5): 1031-8. doi. 10.1016/s0149-2918(97)80055-0.
27. Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH, Daigh JD Jr. Nifedipine for intractable hiccups. Neurology 1990; 40: 531-532. doi. 10.1212/wnl.40.3_part_1.531.

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.



Glicocálix en sepsis

Glycocalyx in sepsis.

Ansony Roger Godínez-Vidal,¹ Raúl Carrillo-Esper,² Ricardo Cabello-Aguilera³

Resumen

El glicocálix está estructuralmente conformado por glucoproteínas y glucosaminoglicanos. Constituye una capa que recubre el endotelio vascular y es la interfase entre el flujo sanguíneo, la célula endotelial y el intersticio. El glicocálix es fundamental para mantener la integridad de la función endotelial. En la sepsis ocurre lesión importante del mismo y los productos derivados de ésta son liberados en la sangre y pueden constituir biomarcadores clínicamente relevantes. Este trabajo revisa los conceptos actuales relacionados con la degradación del glicocálix y su efecto en la sepsis.

PALABRAS CLAVE: Glicocálix; infección; sepsis; inflamación.

Abstract

Glycocalyx is structurally conformed by glycoproteins and glycosaminoglycans. It constitutes a layer covering the vascular endothelium and is the interface among blood flow, endothelial cell and interstice. Glycocalyx is essential to maintain the integrity of the endothelial function. The fragments of glycocalyx released into the blood during sepsis can serve as clinically relevant biomarkers, given the pathophysiological implications of their degradation, it is also believed that the degradation contributes to the dysfunction of the microcirculation in sepsis. This paper reviews the current concepts related to the degradation of glycocalyx and its impact on sepsis.

KEYWORDS: Glycocalyx; Infection; Sepsis; Inflammation.

¹ Departamento de Cirugía General.

² Departamento de Terapia Intensiva.

³ Director.

Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México, México.

Recibido: 27 de mayo 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Ansony Roger Godínez Vidal
ansonry.rgv@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Godínez-Vidal AR, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R. Glicocálix en sepsis.

Med Int Méx. 2021; 37 (1): 86-93.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3224>



ANTECEDENTES

El endotelio fue considerado una barrera física que mantiene la permeabilidad de la pared vascular, principio basado en la Ley de intercambio capilar de Starling.¹ Sin embargo, el endotelio tiene una amplia gama de funciones: filtración de líquidos vasculares y macromoléculas, regulación del tono vascular, hemostasia, reclutamiento de neutrófilos y tráfico de hormonas. La presencia de una capa proteica en la superficie luminal del endotelio fue propuesto por Danelli en 1940 y se visualizó por primera vez en 1966 bajo microscopio electrónico como una capa esponjosa e irregular que se extendía solo 20 nm en el lumen vascular.² Treinta años más tarde, Vink y Duling caracterizaron una estructura mucho más gruesa *in vivo* (0.4 a 0.5 μm).^{3,4} Ahora se sabe que la superficie luminal endotelial está cubierta por una capa protectora “gelatinosa” conocida como glicocálix (“cáscara dulce”). El volumen del glicocálix sistémico humano se estima en alrededor de 1700 mL.⁵ El glicocálix es una capa similar a un gel que recubre la superficie luminal de las células endoteliales, compuesta de proteoglicanos unidos a la membrana, glucoproteínas, glucosaminoglicanos y proteínas plasmáticas de anclaje.⁶ Realiza varias funciones necesarias para la homeostasis vascular: regula la permeabilidad vascular y el tono microvascular, inhibe la trombosis microvascular y ayuda a regular la adhesión de leucocitos en el endotelio.^{7,8,9} Durante la sepsis, la degradación del glicocálix se produce debido a una combinación de ataques fisiopatológicos, potencialmente agravados por los efectos iatrogénicos de la reanimación hídrica.¹⁰⁻¹³ El conocimiento del glicocálix endotelial ha permitido la revisión del principio clásico de Starling a uno que explica mejor el flujo observado de fluido a través de la barrera endotelial.¹⁴ Existe una gama diversa de mediadores que causan la eliminación del glicocálix endotelial, éstos incluyen, entre otros, factor de necrosis tumoral α (TNF-α), especies reactivas de oxígeno, hepa-

ranasa, hipoperfusión, hiperglucemia, toxinas bacterianas y factores de crecimiento. La vía final para muchos iniciadores de la diseminación es la activación de proteasas que escinden los componentes del glicocálix endotelial.¹⁵

La protección y restauración del glicocálix endotelial en estas condiciones mejorará los resultados. Se están investigando varias terapias farmacológicas, pero se encuentran en la fase preclínica de desarrollo y todavía no hay pruebas suficientes para apoyar su uso clínico.¹⁶ Los fragmentos de glicocálix liberados en la sangre durante la sepsis pueden servir como biomarcadores clínicamente relevantes, dadas las implicaciones fisiopatológicas de su degradación, también se cree que la degradación contribuye a la disfunción de la microcirculación en la sepsis.¹⁷

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la degradación del glicocálix y su efecto en la sepsis.

COMPOSICIÓN

El glicocálix endotelial consiste en una red de andamiaje de proteoglicanos, predominantemente el sindecán unido a la transmembrana. **Figura 1**

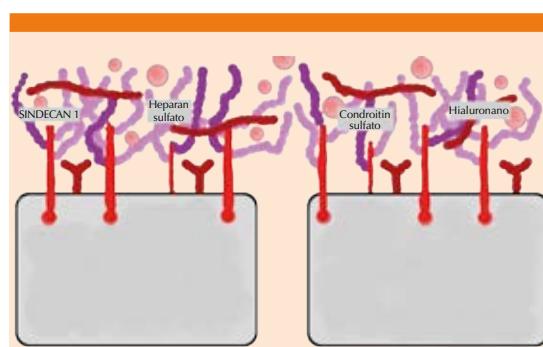


Figura 1. El glicocálix endotelial consiste en una red de andamiaje de proteoglicanos, predominantemente el sindecán unido a la transmembrana.

Hay cinco tipos de cadenas laterales de glucosaminoglicanos, predominantemente heparán sulfato, condroitín sulfato, hialuronano, sulfato de dermatán y sulfato de queratina. Las glicoproteínas también están unidas al endotelio, éstas son diversas en funciones e incluyen las moléculas de adhesión celular, los receptores de señalización intercelular y los receptores implicados en la fibrinólisis y la coagulación. Para fines clínicos, la detección de productos de degradación del glicocálix endotelial en plasma o suero se ha utilizado ampliamente en un contexto de investigación, pero aún no está disponible de forma rutinaria para la práctica clínica y, de hecho, no se ha validado la importancia clínica de las concentraciones elevadas.¹⁸ El que se mide con mayor frecuencia es el sindecán-1, la estructura principal del glicocálix endotelial. El heparán sulfato, condroitín sulfato y el hialuronano también se han utilizado para detectar el daño del glicocálix endotelial. También se ha utilizado la visualización con una cámara de campo oscuro o su imagen espectral de polarización ortogonal para detectar el grosor del glicocálix endotelial en el pliegue ungual o en la mucosa oral en un contexto de investigación clínica. Estas cámaras estiman el grosor del glicocálix endotelial en función de la velocidad y la deformación con que pasan los glóbulos rojos y los leucocitos.¹⁹ El heparán sulfato representa entre 50 y 90% de todos los proteoglicanos dentro del glicocálix. Los hialuronanos se unen a proteínas en la membrana de la célula endotelial, como el CD44, y atraviesan el glicocálix para proporcionar soporte estructural.²⁰ El número preciso, tipo y patrón de sulfatación de las cadenas de glucosaminoglicanos dentro del glicocálix están controlados por estímulos fisiológicos (y patológicos), lo que genera heterogeneidad bioquímica sustancial. Las cadenas laterales de glucosaminoglicanos contienen numerosos sitios de unión al ligando y los cambios sutiles en estas cadenas pueden causar cambios importantes en composición y

función. El hialuronano obtiene su carga negativa de los grupos carboxilo y le proporciona propiedades de hidratación excepcionales. El glicocálix interactúa con varios constituyentes del plasma para formar una capa más gruesa y fisiológicamente activa conocida como capa de superficie endotelial. Ésta tiene varios cientos de nanómetros de espesor (hasta 8 μm en algunos vasos sanguíneos más grandes).^{21,22,23} Varias enzimas, como la hialuronidasa y las metaloproteasas de matriz, degradan las moléculas componentes del glicocálix, causando cambios notables en las propiedades biofísicas de la capa de superficie endotelial. Esto hace hincapié en la importancia de la capa de superficie endotelial como una entidad funcional única.²⁴

FISIOLOGÍA

En condiciones fisiológicas, el glicocálix endotelial forma una capa protectora de glucosaminoglicanos y proteoglicanos con proteínas plasmáticas adsorbidas que cubren su superficie endotelial. Regula la permeabilidad vascular, coagulación y trombosis, interacciones entre las células endoteliales y las células sanguíneas circulantes y actúa como un mecanosensor del fluido que controla el tono vascular. El glicocálix sirve como una barrera que se opone a la permeabilidad vascular, en parte sirviendo como un tamiz molecular cargado negativamente.²⁵ Esta "malla" limita el movimiento transvascular de moléculas con carga negativa o más grandes que 70 kDa. Al establecer un gradiente de albúmina transvascular, el glicocálix intacto regula el flujo de líquido transvascular (de acuerdo con la llamada ecuación de Starling revisada).^{9,26} Además, el glicocálix detecta las fuerzas de fricción del fluido y transmite estas fuerzas a las células endoteliales, lo que inicia la vasorrelajación mediada por el óxido nítrico. El glicocálix proporciona efectos anticoagulantes y antiadhesivos en la superficie de las células



endoteliales. Además, puede proteger a las células endoteliales del estrés oxidativo. En la sepsis, el glicocálix está degradado y no puede realizar sus funciones normales, lo que conduce a mayor permeabilidad vascular, edema tisular, adhesión de leucocitos aumentada, agregación plaquetaria y vasodilatación desregulada.²⁷ Por tanto, se plantea la hipótesis de que estas disfunciones del glicocálix, principalmente como resultado de su degradación, tienen un papel en el diagnóstico y pronóstico tempranos de la sepsis y la restauración del glicocálix es un objetivo terapéutico potencial.

LESIÓN DEL GLICOCÁLIX

El glicocálix intacto no es una estructura estática y se modifica en respuesta a numerosos estímulos fisiológicos y patológicos. La lesión patológica al glicocálix ocurre en isquemia-reperfusión, inflamación, sepsis, choque, hipervolemia, hiperglucemia, estrés por fricción excesiva y cirugía de bypass. El daño de la glicocálix puede variar desde perturbaciones relativamente menores de las moléculas componentes hasta la disolución completa de la capa. Cualquier daño puede tener consecuencias adversas, como aumento de la permeabilidad vascular y edema intersticial, respuestas vasculares atenuadas al estrés por fricción, agregación plaquetaria, adhesión de leucocitos y generación de un entorno protrombótico.

Degradación del glicocálix inducido por la inflamación

Muchos estudios preclínicos y clínicos han demostrado la asociación entre citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 y biomarcadores de degradación de glicocálix.²⁸ Schmidt y su grupo²⁹ mostraron que TNF- α era suficiente para inducir la degradación del glicocálix en ratones sépticos. Además, al utilizar ratones deficientes en el receptor 1 de TNF- α ,

demostraron que la señalización de TNF- α era necesaria para la degradación del glicocálix. Esta degradación fue mediada por la activación de la heparanasa, ya que el tratamiento con TNF- α de las células endoteliales microvasculares de pulmón aumentó la activación postranduccional de la heparanasa como la actividad de degradación del heparán sulfato.

La angiopoyetina 2 (Ang-2) es una proteína secretada por células endoteliales en respuesta a estímulos inflamatorios. Sirve como antagonista intrínseco de la angiopoyetina 1 (Ang-1), previniendo la señalización antiinflamatoria generalmente inducida por la activación de Ang-1 de su receptor TIE2. Lukasz y colaboradores³⁰ encontraron que el tratamiento con Ang-2 causa una rápida degradación del glicocálix endotelial *in vivo* e *in vitro*, utilizando una línea de células endoteliales de vena umbilical humana y ratones. Han y su grupo³¹ revelaron que la inhibición de Ang-2 conduce a la reducción de derramamiento del glicocálix endotelial y la supervivencia mejorada entre ratones con sepsis, concluyendo que la inhibición de Ang-2 y la activación de TIE2 podrían ser un posible objetivo terapéutico en la sepsis. Mientras que los estímulos inflamatorios pueden iniciar la degradación del glicocálix, la integridad del glicocálix también puede retroalimentar los procesos de inflamación en sí mismos. El heparán sulfato y el sindecán-1 se unen a las citocinas de superficie celular, la liberación de estas citocinas durante la degradación podría amplificar la inflamación al promover el reclutamiento adicional de neutrófilos.³²⁻³⁵

Degradación del glicocálix endotelial durante la sepsis

La citocina proinflamatoria TNF- α interrumpe de forma aguda el glicocálix y esto resulta en aumento de la permeabilidad vascular a las macromoléculas.³⁶

En corazones de cerdo, la aplicación de TNF- α indujo la destrucción subtotal de glicocálix y se asoció con aumento de la resistencia vascular coronaria, edema tisular, fuga coronaria, aumento de la permeabilidad coloidal y degranulación de mastocitos.³⁷ Otros mediadores inflamatorios que alteran el glicocálix incluyen la proteína C reactiva, la adenosina, la bradicinina y el lipopolisacárido bacteriano. Las concentraciones plasmáticas de sus moléculas constituyentes, como el heparán sulfato y el sindecán-1, aumentan cuando el glicocálix está dañado. Steppan y su grupo³⁸ demostraron desprendimiento de glicocálix en pacientes severamente sépticos y después de una cirugía abdominal mayor. Además, la concentración plasmática de sindecán-1 se relaciona con la gravedad de la sepsis, la no supervivencia y la necesidad de intubación en pacientes con choque séptico.^{39,40} Se informaron aumentos considerables en las concentraciones plasmáticas de los componentes del glicocálix en mujeres embarazadas con síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y concentración baja de plaquetas), una enfermedad inflamatoria diseminada asociada con fuga vascular y adherencia plaquetaria.⁴¹ En la sepsis, la capa de glicocálix degradada se vuelve más delgada, permitiendo que las proteínas plasmáticas (por ejemplo, la albúmina) y el líquido se muevan a través de la pared vascular, lo que lleva a la formación de edema tisular.^{42,43} Esta degradación libera componentes de glicocálix (como sindecán-1, heparán sulfato, hialuronano, sulfato de condroitina) en el plasma. Varias enzimas median esta degradación, la heparanasa corta directamente las cadenas de heparán sulfato unidas a los proteoglicanos del núcleo. Se sabe que las metaloproteasas de matriz escinden los proteoglicanos (por ejemplo, sindecán-1) directamente de la membrana de la célula endotelial.⁴⁴ Estas enzimas específicas se activan en los estados inflamatorios por las especies reactivas de oxígeno y las citocinas proinflamatorias, como TNF- α y la interleucina-1beta (IL-1 β).⁴⁵

PRINCIPIO DE FRANK STARLING

El movimiento del fluido a través del endotelio ha sido, hasta hace poco, explicado por el principio clásico de Starling, que describe la tasa de filtración en función de dos fuerzas opuestas (presión hidrostática y presión osmótica) a través de la pared del vaso.¹ Actualmente existen ciertas contradicciones, no hay una reabsorción venosa de líquido, la tasa de flujo transcapilar es inferior a la prevista y la concentración de proteína intersticial tiene un efecto mínimo en el flujo de líquido. Esto ha llevado a cuatro modificaciones principales al modelo de Starling, con el glicocálix endotelial como pieza central.⁴⁶

Sin absorción en estado estacionario

Starling propuso que después de filtrarse desde el extremo arterial de un capilar, el líquido se reabsorbió en el extremo venoso. Sin embargo, en el estado estacionario, no se observa absorción a lo largo de la mayor parte de los capilares, independientemente de la presión hidrostática intraluminal (la regla de no absorción). En su lugar, el líquido se elimina del intersticio a través del sistema linfático.⁴⁷

El espacio subglicocálix

La teoría original de Starling asume que la presión osmótica intersticial es sustancialmente más baja que la presión osmótica intraluminal. Esto no es correcto. El intersticio está lleno de proteínas debido a la extravasación fisiológica de las proteínas plasmáticas, lo que hace que la presión osmótica intersticial se aproxime a la presión osmótica intraluminal.⁴⁸

El glicocálix endotelial es un determinante de la conductividad hidráulica

La conductividad hidráulica es el cambio en la tasa de filtración para un cambio dado en la



presión transendotelial y puede considerarse la facilidad con la que el agua pasa a través de la pared del vaso. El glicocálix endotelial reduce la conductividad hidráulica al resistir mecánicamente el flujo de fluido. La relevancia en un paciente críticamente enfermo, donde en la mayoría de los casos el glicocálix endotelial se degrada y la tensión de fricción es baja. Las uniones adherentes contribuyen a la alta resistencia hidráulica del espacio intercelular.^{49,50}

La reanimación excesiva de líquidos causa degradación del glicocálix

La hipervolemia se ha asociado con aumento de la degradación del glicocálix en la sepsis. Varios estudios preclínicos y clínicos sugieren que la hipervolemia induce la liberación de péptido natriurético auricular por el atrio cardiaco en respuesta al estrés mecánico de la pared, que a su vez puede degradar el glucocálix.^{51,52} En un estudio preclínico se demostró que el péptido natriurético auricular indujo de forma independiente la degradación del glucocálix.⁵³ Puskarich y su grupo⁴⁰ investigaron la asociación entre las concentraciones de sindecán-1 de pacientes con sepsis grave o choque séptico y el volumen de líquido administrado a los pacientes del servicio de urgencias. Clasificaron a sus 175 pacientes analizados según la concentración de sindecán-1 en un grupo alto (concentración de sindecán-1 ≥ 240 ng/mL) y un grupo bajo (concentración de sindecán-1 < 240 ng/mL) y no encontraron diferencias en los cristaloides totales volumen de fluido administrado entre los grupos de sindecán-1 alto y bajo (4.0 L [IQR 3.3-5.3] vs 3.5 L [IQR 2.4-5.0], $p = 0.36$). La asociación entre los estados de hipervolemia y la degradación del glicocálix en pacientes con sepsis no está clara. Hahn⁵⁴ sugirió que la carga de volumen solo incrementa moderadamente las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético auricular. Además, según nuestro conocimiento, no existe un mecanismo comprobado por el que

el péptido natriurético auricular provoque la eliminación del glicocálix. Por tanto, se requieren estudios adicionales.

CONCLUSIONES

El glicocálix es fundamental para mantener la integridad de la función endotelial. La degradación del glicocálix tiene un papel importante en la fisiopatología de la sepsis. Si bien los mecanismos de degradación no están totalmente claros, el aumento de las concentraciones en plasma y orina de los componentes del glicocálix puede servir como biomarcador de diagnóstico y pronóstico en la sepsis.

REFERENCIAS

1. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312-26. doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.
2. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 1966; 25: 1773-1783.
3. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79: 581-589. doi: 10.1161/01.res.79.3.581.
4. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008; 104: 845-852. doi: 10.1152/japplphysiol.00440.2007.
5. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-486. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103>.
6. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 121-67. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
7. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, et al. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016; 45: 259-70. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.
8. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777-84. doi: 10.1111/anae.12661.
9. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange:

- an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108: 384-94. doi. 10.1093/bja/aer515.
- 10. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1-8. doi. 10.1155/2016/3758278.
 - 11. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19: 26. doi. 10.1186/s13054-015-0741-z.
 - 12. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *Sci World J* 2010; 10: 917-23. doi. 10.1100/tsw.2010.88.
 - 13. Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 227-34. doi. 10.1016/j.bpa.2014.06.003.
 - 14. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210. doi. 10.1093/cvr/cvq062.
 - 15. Nam EJ, Park PW. Shedding of cell membrane-bound proteoglycans. *Methods Mol Biol* 2012; 836: 291-305. doi. 10.1007/978-1-61779-498-8_19.
 - 16. Schott U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 48. doi. 10.1186/s13049-016-0239-y.
 - 17. Colbert JF, Schmidt EP. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 263-75. doi. 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
 - 18. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59. doi. 10.1007/s00424-007-0212-8.
 - 19. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-89. doi. 10.1177/1741826711398179.
 - 20. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 828-839. doi. 10.1007/s10439-011-0429-8.
 - 21. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 1-40. doi. 10.1007/3-540-32967-6_1.
 - 22. Chappell D, Jacob M, Paul O, Rehm M, et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circ Res* 2009; 104: 1313-1317. doi. 10.1161/CIRCRESAHA.108.187831.
 - 23. Potter DR, Damiano ER. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro. *Circ Res* 2008; 102: 770-776. doi. 10.1161/CIRCRESAHA.107.160226.
 - 24. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrixmetalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation* 2009; 16: 657-666. doi. 10.3109/10739680903133714.
 - 25. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777-784. doi. 10.1111/anae.12661.
 - 26. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2011; 40: 828-39. doi. 10.1007/s10439-011-0429-8.
 - 27. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 389-402. doi. 10.1111/bcp.12629.
 - 28. Wiesinger A, Peters W, Chappell D, Kentrup D, et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One* 2013; 8: e80905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080905>.
 - 29. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 2012; 18: 1217-1223. doi. 10.1038/nm.2843.
 - 30. Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, et al. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiopoietin-2. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 671-680. doi. 10.1093/cvr/cvx023.
 - 31. Han S, Lee S-J, Kim KE, Lee HS, et al. Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection. *Sci Transl Med* 2016; 8: 335ra55. doi. 10.1126/scitranslmed.aad9260.
 - 32. Proudfoot A, Johnson Z, Bonvin P, Handel T. Glycosaminoglycan interactions with chemokines add complexity to a complex system. *Pharmaceuticals* 2017; 10: 70. doi. 10.3390/ph10030070.
 - 33. Axelsson J, Xu D, Na-Kang B, Nussbacher JK, et al. Inactivation of heparan sulfate 2-O-sulfotransferase accentuates neutrophil infiltration during acute inflammation in mice. *Blood* 2012; 120: 1742-51. doi. 10.1182/blood-2012-03-417139.
 - 34. Parish CR. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 633-43.
 - 35. Wang L, Fuster M, Sriramarao P, Esko JD. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nat Immunol* 2005; 6: 902-10. doi. 10.1038/ni1233.
 - 36. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2815-2823. doi. 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2815.
 - 37. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 78-89. doi. 10.1007/s00395-008-0749-5.
 - 38. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 165: 136-141. doi. 10.1016/j.jss.2009.04.034.



39. Nelson A, Berkstedt I, Schmidchen A, Ljunggren L, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; 30: 623-627. doi. 10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
40. Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, et al. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care* 2016; 36: 125-129. doi. 10.1016/j.jcrc.2016.06.027.
41. Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N, Schiessl B, et al. Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. *Reprod Sci* 2013; 20: 318-325. doi. 10.1177/1933719112453508.
42. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19: 26. doi. 10.1186/s13054-015-0741-z.
43. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 325: 781-4. doi. 10.1016/s0140-6736(85)91447-3.
44. Manon-Jensen T, Multhaup HAB, Couchman JR. Mapping of matrix metalloproteinase cleavage sites on syndecan-1 and syndecan-4 ectodomains. *FEBS J* 2013; 280: 2320-31. doi. 10.1111/febs.12174.
45. Lipowsky HH, Lescanic A. The effect of doxycycline on shedding of the glycocalyx due to reactive oxygen species. *Microvasc Res* 2013; 90: 80-5. doi. 10.1016/j.mvr.2013.07.004.
46. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210. doi. 10.1093/cvr/cvq062.
47. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557 (Pt 3): 704. doi. 10.1113/jphysiol.2004.066118.
48. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 575-86. doi. 10.1016/j.cardiores.2006.11.021.
49. Yen WY, Cai B, Yang JL, Zhang L, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. *PLoS One* 2015; 10: e0117133. doi. 10.1371/journal.pone.0117133.
50. Trani M, Dejana E. New insights in the control of vascular permeability: vascular endothelial-cadherin and other players. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 267-72. doi. 10.1097/MOH.0000000000000137.
51. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 1111-21. doi. 10.1007/s00395-011-0203-y.
52. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014; 18: 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0538-5>.
53. Bruegger D. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1993-9. doi. 10.1152/ajpheart.00218.2005.
54. Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anaesthesiol Intens Ther* 2014; 47: 1-8. doi. 10.5603/AIT.a2015.0062.



La importancia del cubrebocas en la población general durante la pandemia de COVID-19

The importance of face mask in general population during pandemics of COVID-19.

José Alfonso Ramírez-Guerrero

Resumen

La pandemia de COVID-19 es uno de los grandes retos a los que la medicina se ha tenido que enfrentar. La información científica crece en forma acelerada y dos aspectos que han provocado controversia son la forma en cómo se transmite, sobre todo el papel de los aerosoles, y el posible papel que puede jugar el uso universal del cubrebocas para frenar la transmisión, temas que se abordan en esta revisión.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; aerosoles; cubrebocas.

Abstract

COVID-19 pandemic is one of the great challenges that medicine has had to face. Scientific information is growing rapidly and two aspects that have caused controversy are the way in which it is transmitted, especially the role of aerosols, and the possible role that the universal use of face mask to stop transmission can play, topics that are addressed in this review.

KEYWORDS: COVID-19; Aerosols; Face mask.

Anestesiólogo, Hospital Médica Sur,
Ciudad de México.

Recibido: 21 de julio 2020

Aceptado: 25 de septiembre 2020

Correspondencia

José Alfonso Ramírez Guerrero
alfonsodoc@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Guerrero JA. La importancia del cubrebocas en la población general durante la pandemia de COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 94-109.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4790>



ANTECEDENTES

El virus SARS-CoV-2 ha provocado una pandemia con repercusiones no solo sanitarias, sino económicas y sociales. Mientras no exista un tratamiento eficaz ni una vacuna, debemos continuar con las medidas de prevención que deberán insistirse si queremos regresar a la actividad cotidiana. Las medidas de control tradicionales están diseñadas para reducir la transmisión de gotas producidas en los estornudos o la tos de sujetos infectados. Sin embargo, una gran proporción de casos parecen ser secundarios a la transmisión por vía aérea de aerosoles.

FORMAS DE TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 0.06 a 0.14 micras.¹ Las partículas virales son casi siempre transmitidas por secreciones respiratorias en forma de gotas de pacientes infectados que tienen dimensiones en el rango de < 0.6 a 1000 micras.² El virus es llevado directamente por las secreciones respiratorias hacia los sujetos susceptibles, e indirectamente por el contacto con superficies contaminadas por esas secreciones.

Hay gran debate sobre si el virus también es transmitido a través de los aerosoles y en qué proporción y la respuesta parece ser que sí, también puede transmitirse por aerosoles.

Estudios de los decenios 1940-1950 dividieron a las secreciones respiratorias por su tamaño en gotas (las mayores a 5 micras) y en aerosoles (menores de 5 micras).³ Estos trabajos sugieren que las gotas gravitan y se asientan a una distancia máxima de aproximadamente 2 metros. Con base en estas antiguas investigaciones las políticas de salud pública recomiendan la separación física de 2 metros.

Hace poco se demostró que este concepto binario de solo gotas y aerosoles es insuficiente

para entender el movimiento turbulento de las secreciones respiratorias. Se ha postulado que la transmisión directa del virus es más a través de una nube de alto impulso que transporta las partículas a largas distancias (modelo dinámico de nubes turbulentas).^{2,4} Se ha demostrado que cuando una persona tose, estornuda, grita, habla o incluso respira, las secreciones respiratorias (cargadas de virus) son emitidas en todos los tamaños.⁴ Las gotas mayores a 100 micras caen en menos de tres segundos a una distancia de 2 metros, mientras que las que tienen dimensiones de aproximadamente 1 micra pueden deshidratarse y permanecer como núcleos de gotas en el aire hasta por 12 horas y pueden viajar mayores distancias con las corrientes de aire.⁵ Con respecto a la transmisión del COVID-19, no hay evidencia contundente que demuestre que solo se mantiene en el rango de 2 metros y sí hay más evidencias que apuntan hacia una transmisión a través de gotas y aerosoles (como veremos más adelante). Por sus dimensiones, es posible que los aerosoles que contienen al virus sean transferidos hasta regiones más profundas de las vías aéreas.

Otros virus que han provocado epidemias importantes, como el de la influenza y el SARS, también muestran evidencias de transmisión que incluye los aerosoles. En 1979⁶ se reportó un brote de influenza en los pasajeros de un vuelo comercial. Antes de despegar, se reportó una falla en un motor. Mantuvieron en cabina a 54 pasajeros (uno de ellos con síntomas de influenza) que permanecieron por lo menos una hora sin aire acondicionado ni sistema de extracción. Después permitieron que salieran en lo que continuaba la reparación, pero hubo quienes permanecieron en el avión hasta 3 horas. Finalmente despegaron y llegaron a su destino. A las 72 horas, 72% de los pasajeros tenían síntomas y en 20 de los 22 hubo evidencia serológica de la infección: 86% en los que habían permanecido más de 3 horas contra 56%

si estuvieron menos de ese tiempo. Los autores proponen como explicación la dispersión de aerosoles dentro de la cabina al no funcionar el aire acondicionado ni el sistema de extracción. En 2003⁷ un vuelo con una persona sintomática por SARS y otros 119 pasajeros reportó que 20 personas desarrollaron SARS y 2 probable SARS 4 días después del vuelo. Al ser localizados e interrogados, negaron contacto con pacientes con SARS antes o después del vuelo. La mayoría de los contagiados se encontraban sentados a una distancia de 2.3 metros (riesgo relativo: 3.1, IC: 1.4-6.9 al comparar con el resto de los pasajeros), lo que, de acuerdo con los autores, apunta a una probable transmisión por gotas generadas por tos o estornudos. El sistema de ventilación de los aviones se considera eficiente para mantener el ambiente libre de patógenos porque intercambia el aire cada 3-4 minutos y pasa por un sistema de filtros de alta eficiencia diseñado para filtrar partículas de 0.3 a 1 micra.⁸ Esto, tal vez, disminuyó el riesgo de contagio por aerosoles a distancias mayores dentro de la cabina. Otro brote que llamó la atención y que apunta también a dispersión por aerosoles fue reportado en 2004.⁹ Ciento ochenta y siete casos de SARS ocurrieron en un complejo de edificios de departamentos en Hong Kong, el paciente índice y más de la mitad de los otros pacientes con SARS (99 pacientes) vivían en el edificio E. Los residentes de los pisos en los niveles medio y superior en el edificio E tenían un riesgo significativamente mayor que los residentes en pisos inferiores; este hallazgo es consistente con una columna ascendente de aire caliente contaminado en el conducto de aire generado a partir de una unidad de apartamentos de nivel medio. Al hacerse un modelo computacional de la dinámica de los vientos se logró explicar la propagación de los aerosoles y el contagio secundario de otros casos en tres edificios contiguos.

En relación con el COVID-19, también hay evidencias de dispersión y contagios secundarios a

aerosoles contaminados por el virus. Los estudios han demostrado ARN viral detectado con reacción de cadena de polimerasa (PCR). Aunque esto no demuestra virus viable en suficiente cantidad para producir infecciones, sí indica la posibilidad de transmisión viral por la vía de las gotas y aerosoles.

Un estudio de la Universidad de Nebraska¹⁰ demostró la existencia de ARN viral de manera diseminada en las habitaciones de pacientes aislados con COVID-19. Se tomaron muestras del aire y de varias superficies de 11 cuartos. Muestras de aire tomadas a más de seis pies de los pacientes fueron positivas para ARN viral, al igual que muestras de los pasillos fuera de las habitaciones. Un brote de COVID-19 en un edificio de departamentos en Hong Kong¹¹ puede haber sido secundario a una tubería defectuosa en donde las heces contaminadas de un caso pudieron haber permitido que el virus se diseminara por vía aérea. El análisis epidemiológico y el estudio de los flujos del aire acondicionado apoyan también un brote dentro de un restaurante en China donde hubo el contagio de varias personas sentadas en diferentes mesas donde la corriente del aire acondicionado muy probablemente diseminó los aerosoles de un paciente.¹² En Bérgamo, Italia,¹³ se detectaron partículas virales en el aire en una zona industrial que fue fuertemente impactada por el SARS-CoV-2. En Seúl¹⁴ hubo un brote en un edificio donde habitaban y trabajaban 1145 personas a quienes se les realizaron pruebas, 97 resultaron positivas y de éstos, 94 se encontraban en un *call-center* en el piso 11, de un total de 216 empleados ubicados en ese piso (43.5%) y de esos, la mayoría se ubicaban sentados trabajando en el mismo lado, lo que hace sospechar dispersión de aerosoles a través del aire acondicionado. Hay reportes de otros brotes en coros¹⁵ y en iglesias¹⁶ donde, además de congregarse varias personas en lugares cerrados, se facilita la dispersión de aerosoles al cantar, como está demostrado que al



elevar el volumen de la voz se generan más gotas y aerosoles que con volúmenes más bajos.¹⁷ En todos estos brotes, aunque no se descarta por completo el contagio a través de gotas o fómites, se sospecha fuertemente que el mecanismo de transmisión fue por aerosoles.

Otro fenómeno que ha contribuido a la rápida dispersión del virus es el fenómeno de la superdiseminación. Éste ocurre cuando el caso índice es capaz de contagiar a un gran número de sujetos susceptibles. Varios reportes en ciudades asiáticas¹⁸ y en Israel¹⁹ han demostrado que 10% de casos primarios son capaces de provocar hasta 80% de los casos reportados en esas ciudades. En Corea del Sur un líder religioso parece ser el causante de 63.5% de todos los casos reportados en Seúl.²⁰ En Jordania,²¹ en una boda con 360 asistentes, el caso índice contagió a 85 personas. Este fenómeno es complejo, no bien estudiado, pero parece depender de: el grado de infecciosidad del portador, el tiempo de exposición de los sujetos susceptibles y el escenario donde ocurre la exposición. Se estima que la diseminación viral por parte de los casos índices es mayor en el periodo presintomático y al inicio de los síntomas,²² por lo que incluso 44% de los casos secundarios son infectados durante la etapa presintomática de los casos índices.

Como hemos visto, hay evidencias que apuntan a que el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse no solo por gotas y microgotas que contaminan directamente a sujetos susceptibles o a objetos que funcionan como fómites, sino también a través de los aerosoles y éste es un riesgo no menor, como hemos visto en la descripción de diversos brotes que predominan en lugares cerrados y con aglomeraciones. Mientras no exista una vacuna o un tratamiento eficaz, cualquier medida de prevención que ayude a reducir la transmisión y no sea perjudicial debe ser bienvenida, como es el caso de los cubrebocas.

HISTORIA DEL CUBREBOCAS

El uso de cubrebocas inició a finales del siglo XIX.²³ En 1867 Lister postuló que las infecciones de las heridas quirúrgicas eran causadas por los microorganismos que poco tiempo antes había descrito Louis Pasteur. En el decenio de 1880 los cirujanos sospechaban que estos gérmenes contaminaban las heridas a través de las manos, el instrumental e incluso la exhalación. En esos mismos años Carl Flügge demostró que las gotas respiratorias tenían bacterias y el cirujano Johann Mikulicz propuso en 1897 el uso de una mascarilla facial que describió como "un trozo de gasa atado a la gorra con dos cuerdas que cubriera la nariz, la boca y la barba". Para evitar la contaminación su uso se popularizó y para 1935 casi todas las fotografías de cirujanos los muestran con cubrebocas. Durante la plaga de Manchuria en 1910 y la pandemia de influenza entre 1918-1919 se usó por primera vez fuera de los quirófanos con el objetivo de proteger a los trabajadores de la salud y a la población general. De hecho, la disminución en la mortalidad en algunas ciudades como San Francisco se atribuyó, en parte, a su uso. La mayor parte eran de material lavable, por lo que eran reutilizados por tiempo prolongado. Poco a poco se fueron reemplazando por otros de materiales sintéticos y para el decenio de 1960 casi todos eran desechables pues las fibras sintéticas se deterioraban con la esterilización. La industria encargada del diseño de los cubrebocas desechables realizó estudios sobre su eficacia, pero los reusables fueron muy poco estudiados, lo que con el paso del tiempo propagó la idea de que eran inseguros.²³ En la epidemia del SARS aparecieron nuevos estudios de la eficacia de los cubrebocas.

EFICIENCIA DE LOS CUBREBOCAS

La eficiencia de los cubrebocas depende de la combinación de varios factores: la capacidad del material con que son diseñados para

bloquear la entrada y salida de partículas, la cantidad de fuga que hay alrededor y el buen uso del que lo porta.

El uso de una barrera física como el cubrebocas puede ser efectivo para evitar la diseminación de las gotas respiratorias. La filtración para controlar los aerosoles pasa por cinco mecanismos:²⁴ sedimentación, impacto por inercia, intercepción, difusión y atracción electroestática. Para los aerosoles de 1 a 10 micras los primeros dos mecanismos de filtración son los predominantes. La difusión por movimiento browniano y la intercepción mecánica de partículas es el mecanismo predominante para las que miden entre 100 nanómetros y 1 micra. Para partículas en el rango de los nanómetros (que fácilmente escapan al tejido de las fibras) predomina la atracción electroestática.

Mascarillas quirúrgicas

Estas máscaras son de tres capas que están hechas de un polímero fundido, más comúnmente polipropileno, colocado entre tela no tejida. No están diseñados para proteger al usuario de la inhalación de bacterias en el aire o partículas de virus y son menos efectivos que los respiradores, como las máscaras N95 o FFP, que proporcionan mejor protección debido a su material, forma y sellado hermético.²⁵ Respecto a las enfermedades virales respiratorias, como COVID-19, estas máscaras quirúrgicas se utilizan principalmente para el control de la fuente, están destinadas a evitar que el usuario infectado propague la enfermedad, las máscaras evitan que las partículas del virus infectado salgan a la luz.

Una máscara quirúrgica de alta calidad hecha según las regulaciones de Estados Unidos (hay muchas máscaras que no cumplen con los estándares de certificación de Estados Unidos) puede filtrar 99% de partículas de < 0.1 micras de tamaño. Sin embargo, el mal ajuste y la fuga

de aire hacen que estas máscaras sean ineficientes. Sin embargo, estas máscaras no son efectivas para evitar que un usuario no infectado se infecte. Aun cuando se usan apropiadamente, las máscaras quirúrgicas tienen fugas de aire a su alrededor.²⁶ Esto hace que aunque el material sea muy eficiente, incluso 10 a 40% de las partículas pueden penetrar.²⁶ Hace poco Leung y colaboradores²⁷ demostraron que las mascarillas quirúrgicas son eficientes para reducir de forma significativa la emisión de ARN de coronavirus en gotas y aerosoles exhalados de individuos sintomáticos, por lo que podrían usarse en pacientes para reducir la transmisión.

N95 y máscaras equivalentes (KN95, FFP2, etc.)

A menudo se les llama respiradores. Están hechos con materiales superiores que pueden filtrar más de 95% de las partículas que son mayores de 0.3 micras. Estas máscaras generalmente se ajustan bien con mínimas fugas de aire, lo que las hace extremadamente efectivas.

Los trabajadores de la salud no infectados usan estas máscaras para evitar inhalar los aerosoles que se liberan de los pacientes COVID-19. Durante el invierno 2008/2009, se realizó un ensayo clínico con distribución al azar de 1441 trabajadores de la salud en 15 hospitales de Beijing. Los respiradores N95 sin prueba de ajuste fueron significativamente más protectores que las máscaras médicas contra la enfermedad respiratoria clínica. Las tasas de infección en el grupo de máscaras médicas fueron el doble que en el grupo N95.²⁸

Máscaras hechas en casa

El temor por la carencia de suficientes cubrebocas de grado médico para el personal de salud, el desconocimiento sobre la transmisión del SARS-CoV-2 por la vía aérea y la evidencia limitada sobre la transmisión del virus por pacientes pre-



o asintomáticos fueron factores causantes al inicio de la pandemia de que las autoridades sanitarias no hicieran recomendaciones sobre su uso generalizado. Pero cada vez en más países se hace obligatorio su uso.²⁹ Esto ha llevado a que la población general use cubrebocas hechos en casa con más frecuencia, lo que hace necesario conocer cuáles son los que ofrecen mayor eficiencia.

Estas mascarillas de ninguna manera se recomiendan para los trabajadores de la salud que se encuentran en contacto con pacientes COVID-19. Como se ha demostrado con la influenza, su uso por trabajadores de la salud lleva a mayor frecuencia de contagios que el uso de mascarillas quirúrgicas.³⁰ Portar un cubrebocas hecho en casa puede ayudar a impedir la diseminación de agentes infecciosos y en la situación de una pandemia donde la población general no tiene acceso a los N95 ni a las mascarillas quirúrgicas, el uso de cubrebocas hechos en casa puede ser una alternativa más a otras medidas de salud pública, que deben seguir implementadas, encaminadas a frenar los contagios.

Existen varios estudios de su eficiencia en donde se han probado diversos materiales. En 2008³¹ se compararon cubrebocas hechos en casa de tela delgada en una sola capa, mascarillas quirúrgicas y N95. Se encontró que la protección ofrecida para el portador era 50 veces mayor para N95 vs cubrebocas hechos en casa y 25 veces mayor para mascarillas quirúrgicas vs cubrebocas hechos en casa. Esa eficiencia disminuía en mayor grado después de 3 horas de uso para los N95 y las mascarillas quirúrgicas. El grado de protección contra la diseminación al exterior de todos ellos era menor comparada con la protección al portador. Concluyeron que, aún así, los cubrebocas hechos en casa pueden ayudar junto con otras medidas a disminuir el número de reproducción y a controlar epidemias.

Rengasamy³² realizó pruebas de laboratorio con diferentes materiales: cubrebocas hechos en casa de camisetas, toallas, bufandas y algodón, y las partículas a filtrar iban de 0.2 a 1 micra y compararon su eficacia con los N95. Para los N95 la penetración fue menor a 5%, mientras que para los otros materiales la penetración fue de 40-90%, por lo que la protección que ofrecen es baja para partículas de esas dimensiones. De nuevo, los materiales eran de una sola capa.

Davies³³ probó en 21 sujetos sanos con cubrebocas hechos en casa de camisetas de algodón. Ellos tosían con las mascarillas colocadas en una caja de donde se tomaban muestras para cultivos y comparaban contra sujetos con mascarillas quirúrgicas o sin cubrebocas. Fueron tan pocas las colonias obtenidas en los sujetos sin cubrebocas que no fue posible observar diferencias entre los grupos.

Bae³⁴ evaluó la efectividad de las mascarillas quirúrgicas (de tres capas de polipropileno) y de algodón (100% algodón de dos capas) para filtrar el SARS-CoV-2. A cuatro pacientes sintomáticos se les hacía toser sin cubrebocas, con mascarillas quirúrgicas y con cubrebocas de algodón. Se colocó una caja de Petri con medio de transporte viral a 20 cm de distancia. La cuenta viral con o sin cubrebocas prácticamente no mostró diferencias, por lo que los autores concluyeron en su discusión que ni las mascarillas quirúrgicas ni los cubrebocas de algodón filtraban de manera efectiva el SARS-CoV-2 durante la tos en pacientes infectados. Sin embargo, posteriormente, los autores se retractaron³⁵ porque los valores detectados de PCR estaban muy cercanos al límite de detección, por lo que esos valores no son confiables y sus resultados no eran interpretables.

Konda y colaboradores²⁴ estudiaron el funcionamiento de varias telas (naturales y sintéticas, algodón, seda, gasa, franela y sus combinacio-

nes) y el efecto de múltiples capas combinadas para evaluar los beneficios de los diferentes mecanismos de filtración sobre partículas en el rango de 10 nanómetros (nm) a 6 micras, con velocidades del aire de 35 y 90 L/min y los compararon con las N95 y las mascarillas quirúrgicas. La metodología usada para medir la eficiencia de la filtración fue la misma que la que se sigue para probar los N95 por parte del Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH por sus iniciales en inglés), que es la agencia federal en Estados Unidos encargada de evaluar y aprobar los N95. Cuando se usaron capas únicas la eficiencia de la filtración varió entre 5 y 80% para partículas menores a 300 nm y de 5 a 95% para las mayores a 300 nm. La eficiencia de filtración aumentó a valores superiores a 80% cuando se usaron capas híbridas múltiples (algodón-seda, gasa de algodón, franela de algodón, algodón-poliéster), aunque la diferencia de presión era un poco más alta que con el N95 y con las mascarillas quirúrgicas, lo que hacía un poco más difícil la respiración.

Los autores comentan que la mayor eficacia con las combinaciones puede ser el resultado del efecto mixto de la filtración mecánica y la electroestática. Esta eficiencia en los materiales estudiados fue casi similar a la observada con los N95. Las combinaciones de cuatro capas de seda, dos capas de gasa o híbridos de gasa/algodón mostraron eficiencias muy parecidas al material de los N95. Pero, para lograrlo, no debía existir fugas. Cuando estas fugas existían (por estar mal colocado o porque el diseño no permite que se adhiera por completo a la piel, como ocurre con las mascarillas quirúrgicas o los cubrebocas hechos en casa) la eficiencia disminuye de forma importante. **Cuadro 1**

O'Kelly³⁶ estudió la eficacia en la filtración de partículas ultrafinas (menores de 0.1 micras) de diferentes tipos de telas a velocidades similares a las observadas con la tos, alrededor de 15-

Cuadro 1. Eficacia de filtración de diferentes materiales con un flujo de 35 L/min

| Tipo de cubrebocas/ material | Eficiencia (%) Partículas < 300 nm | Eficiencia (%) Partículas > 300 nm |
|-------------------------------------|--|--|
| N95 sin fuga | 85 ± 15 | 99.9 ± 0.1 |
| N95 con fuga | 34 ± 15 | 12 ± 3 |
| Mascarillas quirúrgicas sin fuga | 76 ± 22 | 99.6 ± 0.1 |
| Mascarillas quirúrgicas con fuga | 50 ± 7 | 44 ± 3 |
| Gasa, 2 capas | 83 ± 9 | 90 ± 1 |
| Seda natural, 4 capas | 86 ± 5 | 88 ± 1 |
| Híbrido 1, algodón/gasa | 97 ± 2 | 99.2 ± 0.2 |
| Híbrido 2, algodón/seda sin fuga | 94 ± 2 | 98.5 ± 0.2 |
| Híbrido 2, algodón/seda con fuga | 37 ± 7 | 32 ± 3 |
| Híbrido 3, algodón/ franela | 95 ± 2 | 96 ± 1 |

Modificado de la referencia 24.

20 metros por segundo (m/s) y lo compararon con mascarillas quirúrgicas y N95. Al igual que Konda,²⁴ observaron que algunas combinaciones tuvieron una capacidad de filtración superior a la observada con las mascarillas quirúrgicas y los N95.

En otro estudio³⁷ se usó un inhalador con agua destilada para generar gotas y aerosoles que fueron videograbados con cámaras de alta velocidad de 10 mil cuadros por segundo. Se evaluaron 11 diferentes marcas de cubrebocas hechos en casa y se compararon con mascarillas quirúrgicas. El inhalador también contenía nanopartículas fluorescentes de 100 nm (para simular el SARS-CoV-2 cuyo diámetro es de 70-100 nm). Los cubrebocas hechos en casa de una sola capa colocados a 25 mm del inhalador (para simular la velocidad de la tos) mostraron una eficiencia aproximadamente 70% contra 98.5% de las mascarillas quirúrgicas. La adición de una segunda o tercera capa incrementó la eficiencia



a 94%. Colocados a 300 mm (para simular una velocidad similar a hablar 1-5 m/s) la eficiencia de los cubrebocas hechos en casa de una capa fue de 94 vs 99.7% para las mascarillas quirúrgicas. La adición de una segunda capa de nuevo incrementó la eficiencia a 94%. Al incrementar el número de capas se dificultaba un poco más la respiración, pero aún así, la evaluación de la dificultad para respirar era mayor con las mascarillas quirúrgicas que con los cubrebocas hechos en casa de dos o tres capas. El análisis de los videos de alta velocidad demuestra que el impacto inicial al simular la tos es de 17 m/s. Las gotas que logran atravesar la primera capa ven disminuida su velocidad a 9.6 m/s, lo que hace más fácil que sean atrapadas por la segunda capa de tejido. Los autores proponen que el mecanismo principal que contribuye al bloqueo de las gotas por los cubrebocas hechos en casa de varias capas es la disipación de energía. El SARS-CoV-2 (de aproximadamente 100 nm de diámetro) es transportado por gotitas de saliva, que tiene una viscosidad mucho más alta que el agua, por lo que requiere mayor energía para atravesar los poros. Por tanto, la eficiencia del bloqueo que observaron usando gotas y aerosoles de agua da una estimación muy conservadora de la eficiencia que los materiales probados pueden tener para bloquear las gotas de saliva.

Estos trabajos aportan datos importantes al debate científico sobre el posible uso de determinadas mascarillas de tela para filtrar partículas del tamaño de bioaerosoles, con eficiencia de filtración cercana a la de las mascarillas médicas. Por tanto, las fibras finas, las telas de tejido apretado, la superficie de la fibra con efectos electrostáticos y las composiciones híbridas pueden potencialmente resultar en una filtración eficiente hasta una escala nanométrica (10 nm), incluidos los bioaerosoles.

Estudios de microscopía³⁸ demuestran que la capacidad de filtración disminuye hasta en 20%

después de cuatro ciclos de lavado y secado en relación con la eficacia inicial, pues se incrementa el tamaño de los poros.

Ma³⁹ evaluó la eficacia de tres tipos de cubrebocas para bloquear el virus de la influenza aviar. Se utilizó este virus para semejar al SARS-CoV-2 porque ambos miden entre 80 y 120 nm y tienen una forma esférica pleomórfica con espículas. Con un nebulizador capaz de generar aerosoles predominantemente de menos de 5 micras, se probaron un N95, una mascarilla quirúrgica y un cubrebocas hecho en casa a base de poliéster con una capa más de papel de cocina de cuatro capas (Hengan Company, Fujian, China; cada capa contiene tres capas delgadas). El N95 bloqueó 99.89% del virus, la mascarilla quirúrgica 97.1% y el cubrebocas hecho en casa 95.1%. Una ventaja con el papel de cocina es que puede cambiarse frecuentemente.

Como hemos visto, la eficiencia de los materiales mixtos es muy alta. Pero como se ha comentado, también influyen otros factores, como su diseño y la manera como es colocado por quien lo porta. En el diseño de las mascarillas quirúrgicas y los cubrebocas hechos en casa, por no quedar bien adheridos a la piel, tienen fugas y éstas hacen que la eficiencia disminuya, como ya se demostró en estudios previos. Para tratar de disminuir las fugas y mejorar la eficiencia, se han reportado dos técnicas cuyo objetivo es incrementar la adherencia a la cara (los estudios se han realizado en mascarillas quirúrgicas, pero las técnicas, por ser muy simples, se pueden aplicar a los cubrebocas hechos en casa). La primera consiste en colocar una media de nylon⁴⁰ sobre el cubrebocas (**Figura 1**). Con esto, se mejora el ajuste del cubrebocas subyacente. Los resultados muestran que al colocarse la mascarilla quirúrgica con su diseño original, la eficiencia de filtración fue de 50-75%, mientras que al colocarse la media de nylon sobre las mascarillas quirúrgicas, la filtración observada fue de 86-90% (**Cuadro 2**). Con



Figura 1. A la media se le hace un corte longitudinal parcial en ambos extremos para crear unas cintas (**A**), con las cuales se podrá anudar en la región occipital (**B**), ajustándola para cubrir desde la nariz hasta el mentón (**C**).

Idea tomada de la referencia 40.

esto se demuestra que la capacidad de filtración mejora en relación con su forma de colocación habitual y que las diferencias observadas al inicio (50-75% de filtración) se deben a la calidad de adherencia a la piel y no a la calidad del material.⁴⁰

Cuadro 2. Eficiencia promedio de eliminación de partículas menores de 10 micras para cada cubrebocas con y sin media de nylon para formar un sello hermético.

| | Colocación normal | Nylon sobre cubrebocas |
|-----------------|-------------------|------------------------|
| N95 | 99% | - |
| N95 sin ajustar | 90% | 95% |
| Cubrebocas Q 1 | 75% | 90% |
| Cubrebocas Q 2 | 60% | 86% |
| Cubrebocas Q 3 | 50% | 86% |

Con datos tomados de la referencia 40.

La segunda técnica consiste en hacer una pequeña cadena de tres ligas para incrementar el ajuste del cubrebocas a la cara (**Figura 2**). Utilizando tecnología para certificar los N95, Runde⁴¹ demostró que de esta manera era posible incrementar la eficiencia de filtración con resultados similares a los observados con los N95.

Lo anterior no significa que se pretenda el uso de los cubrebocas hechos en casa para los trabajadores de la salud, sino que demuestra que hay maneras de incrementar la eficiencia de los materiales híbridos.

MODELOS MATEMÁTICOS

Se han realizado modelos matemáticos para tratar de predecir el efecto de las medidas no farmacológicas para tratar de mitigar la pandemia.⁴² El uso de mascarillas quirúrgicas (con eficacia estimada de más de 70%) podría haber eliminado la pandemia en Nueva York si al menos lo hubieran podido utilizar 70% de los ciudadanos. Con el uso de cubrebocas hechos en casa (con eficacia estimada menor a 30%, aunque como ya hemos visto, esta eficacia puede ser mayor con cubrebocas hechos en casa de varias capas y mezcla de telas²⁴) también podría haberse logrado la disminución significativa del número de casos, sin eliminar la pandemia. Pero si se incluían otras variables de prevención no farmacológicas (lavado de manos, distancia social, etc.) en el modelo matemático asociado con el uso de cubrebocas hechos en casa con eficacia calculada de 30% podría también haberse eliminado la pandemia.

Otro modelo⁴³ que usó los datos de la dinámica de contagios de Nueva York y de Washington mostró que con el uso de cubrebocas hechos en casa con eficiencia de 50% usados por 80% de la población, la mortalidad podría haberse reducido en 17 a 45% en un periodo de dos meses.

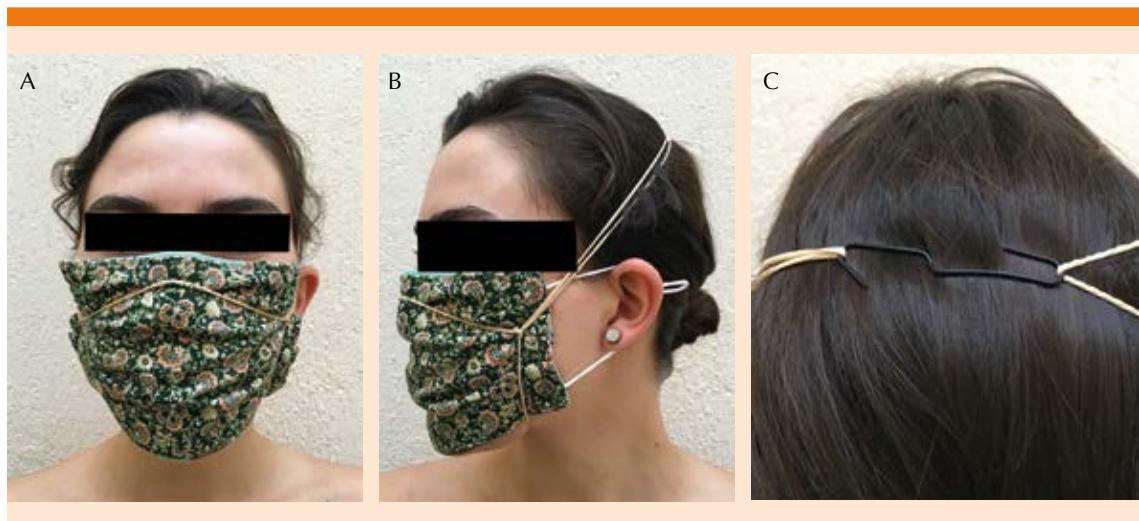


Figura 2. Con una cadena hecha con tres ligas se adhiere el cubrebocas a la nariz y al mentón (**A y B**); para disminuir la tensión de las ligas se sujetan con un clip en la cabeza (**C**).
Idea tomada de la referencia 41.

En el modelo de Worby y Chang⁴⁴ se simula la distribución y el uso de cubrebocas hechos en casa. Si esto se hiciera en forma generalizada al azar en la población general los resultados serían subóptimos en comparación con su distribución y uso entre la población adulta mayor.

EFFECTO EN LA POBLACIÓN

En China⁴⁵ durante la epidemia del SARS se realizó un estudio de casos y controles que comparó la exposición de 94 casos que no habían tenido contacto con pacientes, con 281 casos contagiados con contactos cercanos. Se encontró que en esos 94 pacientes los factores de riesgo fueron: haber visitado clínicas con pacientes que posiblemente tenían SARS, comer fuera de casa y viajar en taxi frecuentemente. El uso de cubrebocas fue un factor de protección significativo que redujo en 70% la probabilidad de contagio.

En relación con el COVID-19, se realizó en Hong Kong⁴⁶ un análisis epidemiológico de

casos confirmados especialmente en personas contagiadas que usaban o no cubrebocas. Además, se comparó la incidencia por millón de habitantes en Hong Kong y de otros países con densidades de población, sistemas de salud pública y medidas de distancia social similares, pero cuya población general no utilizaba de forma rutinaria el cubrebocas. La incidencia en Hong Kong (129 casos por millón de habitantes) fue significativamente menor ($p < 0.001$) que en España (2983), Italia (2250), Alemania (1241), Francia (1151), Estados Unidos (1102), Reino Unido (831), Singapur (259) y Corea del Sur (200). El cumplimiento en el uso del cubrebocas en el público general fue de 96% (intervalo: 95.7-97.2%). Observaron 11 brotes en lugares de recreación donde no era obligado el uso del cubrebocas contra solo 3 brotes en lugares de trabajo donde era obligado su uso ($p = 0.036$). El uso tan extendido del cubrebocas en Hong Kong después de que se reportó el primer caso de COVID-19 probablemente se debe a la mala experiencia que dejó en la población la epidemia del SARS.

Zhang y colaboradores⁴⁷ demostraron que las medidas, como el distanciamiento social, fueron insuficientes en Italia y Nueva York para detener la transmisión y cuando se implementó el uso del cubrebocas se logró disminuir la diseminación. Compararon el número de nuevos casos en todo Estados Unidos (excluyendo la ciudad de Nueva York) y los de la ciudad de Nueva York del 1 de marzo al 9 de mayo de 2020. A partir del 17 de abril, fecha en que se hizo obligatorio el uso de cubrebocas en Nueva York, hubo una reducción de 3% por día, en contraste con el resto de Estados Unidos donde hubo aumento de 0.3% de casos por día. En Italia se hizo obligado el uso del cubrebocas a partir del 6 de abril de 2020. En el análisis realizado, calculan que en Nueva York se redujo el número de casos en aproximadamente 66,000 entre el 17 de abril y el 9 de mayo, y en Italia entre el 6 de abril y el 9 de mayo se evitaron 78,000 nuevos casos.

Lyu⁴⁸ realizó un estudio que proporciona evidencia de un experimento natural (así lo denominan los autores) sobre el efecto que tuvo el uso de cubrebocas hechos en casa por la población general en 15 estados más Washington D.C. en donde se hizo obligatorio el uso del cubrebocas y se comparó con el resto de los estados en donde solo se hicieron recomendaciones generales sobre su uso. Observaron disminución significativa, en la que el porcentaje de nuevos casos se redujo en 0.9, 1.1, 1.4, 1.7 y 2% entre los días 1-5, 6-10, 11-15, 16-20 y 21 o más a partir del uso obligatorio del cubrebocas. Todas estas disminuciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$ o menos). Calculan que entre el 8 de abril y el 15 de mayo de 2020 se lograron evitar entre 230,000 y 450,000 nuevos casos.

En la provincia alemana de Jena,⁴⁹ a partir de que se hizo obligatorio el uso del cubrebocas, el número de nuevos casos disminuyó en un ritmo de 1.32% por día (casi 25% en 20 días). Cuando se hizo un análisis de los cambios por grupos de

edad, los que más beneficios obtuvieron fueron los sujetos mayores de 60 años, en quienes se logró una reducción en la transmisión de casi 50% durante el periodo de 20 días, mientras que en los menores de 60 años la reducción varió entre 10 y 20%.

Leffler⁵⁰ realizó un análisis multivariado de los posibles predictores de la mortalidad en 200 países. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, prevalencia de obesidad, clima, urbanización, tabaquismo, duración de la infección en el país, suspensión de actividades, pruebas virales, políticas de seguimiento de contactos y normas para el uso de cubrebocas en la población general. La duración de la infección en el país y la proporción de personas de más de 60 años se asociaron con mayor mortalidad *per capita*, mientras que el uso de cubrebocas por la población general se asoció negativamente con la mortalidad (todos con $p < 0.001$). En los países donde por norma cultural o por política gubernamental el público usaba el cubrebocas, la mortalidad *per capita* se incrementó en promedio 15.8% por semana, mientras que en el resto de los países se elevó en 62.1% por semana.

Wang⁵¹ reportó los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes de 335 personas de 124 familias en donde había por lo menos un caso primario confirmado de COVID-19. La frecuencia de casos secundarios a nivel intrafamiliar fue de 23% (77/335). El uso de cubrebocas por el caso primario y los familiares antes de que el paciente primario manifestara síntomas logró reducir el riesgo de transmisión en 79%. Usar diariamente desinfectantes basados en cloro o etanol redujo el riesgo en 77%. Si el caso primario tenía diarrea o permanecía en contacto cercano, definido como estar a menos de 1 metro de distancia (ver televisión juntos o comer en la misma mesa) incrementaron el riesgo de manera significativa. El número promedio de miembros de cada familia era de 4 (intervalo:



2-9) en la que convivían niños y ancianos juntos, por lo que las medidas de prevención no farmacológicas (distancia social, lavado de manos frecuente, uso de desinfectantes y uso de cubrebocas) son de utilidad.

En un metanálisis de 172 estudios observacionales y 44 estudios comparativos, Chu⁵² demostró que la distancia mayor a 1 metro, la protección ocular y el uso de cubrebocas ayudan a reducir el riesgo de adquirir la infección. Usar una mascarilla quirúrgica, un N95 o un cubrebocas hecho en casa multicapa de algodón se asoció con disminución de riesgo (RR 0.34, IC 0.26 a 0.45).

Sabemos que, asociado con el impacto sanitario, la necesidad del cierre de actividades para disminuir la transmisión de la enfermedad ha provocado un efecto económico severo en todo el mundo. El grupo Goldman-Sachs⁵³ reportó una caída del producto interno bruto en Estados Unidos de 17% en el periodo enero-abril de 2020. Si en todo Estados Unidos se hiciera obligatorio el uso del cubrebocas la disminución de los contagios sería de 0.6-0.7% por cada siete días, en lugar del incremento observado de 2.9% cada siete días en el periodo. Para lograr el mismo resultado sin hacer obligatorio el uso del cubrebocas, tendrían que volver al cierre de actividades que provocaría una caída del PIB de 5%.

CUBREBOCAS Y TEORÍA DE LA VARIOLIZACIÓN

La variolización es el proceso donde los sujetos susceptibles a la viruela eran inoculados con material tomado de las vesículas de pacientes infectados con la intención de causar una infección leve y lograr la inmunidad.⁵⁴ La teoría de la patogénesis viral sostiene que la gravedad de la enfermedad es proporcional al inóculo viral recibido. Estudios en hámsteres han mostrado que la gravedad y mortalidad es proporcional

a la dosis administrada del virus SARS-CoV-2.⁵⁵ Como hemos visto, ningún cubrebocas es 100% eficaz por factores del material, el diseño o por cómo se usa. De esta forma, es posible que los sujetos susceptibles que porten un cubrebocas queden expuestos a inóculos virales menores. Esto lo demostró a nivel experimental Chan,⁵⁶ que colocó hámsteres infectados y otros sanos en dos cajas separadas con paredes porosas, que recibieron un flujo de aire unidireccional de los enfermos hacia los sanos. En este caso, 66.7% de los hámsteres sanos resultaron infectados. Los autores repitieron el experimento cubriendo la pared porosa con tela de mascarilla quirúrgica, con lo que la frecuencia de infección se redujo a 16.7%. Al ser sacrificados, los cambios histopatológicos fueron menores en comparación con los hámsteres de la caja sin protección de tela de mascarillas quirúrgicas.

De acuerdo con esta teoría, los cubrebocas ayudan a que los sujetos susceptibles queden expuestos a inóculos virales menores y así haya con más frecuencia casos asintomáticos o leves. Se calcula que la frecuencia de casos asintomáticos era de aproximadamente 40% en julio, pero que en lugares donde el uso del cubrebocas es generalizado, la frecuencia ronda 80%.⁵⁴ En el crucero Diamond, donde se reportó uno de los primeros brotes de COVID-19, solo 20% de los casos fueron asintomáticos. Recientemente, otro crucero en Argentina en donde a todos los pasajeros se les dio una mascarilla quirúrgica y el personal del barco portaba N95 los casos asintomáticos representaron 81%.⁵⁴ Brotes recientes en plantas de procesamiento de alimentos en Oregon⁵⁷ y en Arkansas,⁵⁸ donde todos los trabajadores portaban cubrebocas mostraron una frecuencia de 95% de casos asintomáticos.

Esta teoría muestra otra perspectiva sobre las ventajas del uso del cubrebocas de manera universal basada en la vieja teoría del inóculo viral.

Aunque no directamente relacionado con los cubrebocas, es importante conocer qué papel pueden tener otras medidas de prevención como el estornudo de etiqueta y las caretas.

MANIOBRA DE ETIQUETA

Esta maniobra ampliamente aceptada, sobre todo a partir de la epidemia del SARS, muestra un dilema: ¿cómo es tan popular sin haber una evidencia que sustente su utilidad? La definición de higiene respiratoria/ME es: cubra la boca y nariz con su brazo, codo o antebrazo. Zayas y colaboradores⁵⁹ realizaron una revisión y no encontraron ninguna publicación científica que la documentara, a pesar de ser ampliamente recomendada por diversas autoridades en salud pública. Ante esto, realizaron un estudio con voluntarios en quienes mediante un análisis cuantitativo de láser de difracción midieron las gotas emitidas durante tres eventos de tos cubriendose la boca y nariz con ambas manos y con el antebrazo/codo. Ninguna de las maniobras fue eficaz para bloquear la liberación y dispersión de gotas de diferentes diámetros.

Con una técnica sumamente sensible para visualizar el flujo mediante gradientes de densidad se analizaron diferentes métodos para cubrir la boca al toser. Sin cubrebocas, el flujo atravesía hasta 3 metros, con mascarilla quirúrgica la distancia disminuye entre 0.5 y 1.5 metros, con un N95 la distancia va de 0.1 a 0.25 metros. La ME con el brazo cubierto con la manga de la camisa reduce sustancialmente la eyección del flujo en comparación de la ME sin la manga. No fue posible calcular la distancia ya que el flujo es dispersado en múltiples direcciones al cubrir la boca con la maniobra de etiqueta.⁶⁰

CARETAS

Para una protección adecuada deben cubrir por debajo del mentón, las orejas y deben quedar

pegadas a la frente. Sus ventajas son que pueden usarse en forma indefinida, se limpian fácilmente con agua y jabón o desinfectantes de uso común y evitan que el portador se toque la cara.⁶¹

Con el uso de simuladores de paciente y sujeto expuesto, Lindsley⁶² investigó la exposición a las gotas, aerosoles y la eficacia de las caretas. Con una separación de 46 cm la careta redujo la exposición a partículas de 8.5 micras en 96% inmediatamente después de la tos, con partículas de 3.4 micras la eficacia fue de 68%. En un periodo de entre 1 y 30 minutos después de la tos, una vez que los aerosoles se han dispersado y las partículas mayores han caído, las caretas redujeron la inhalación de aerosoles en solo 23%. Aunque la careta logra reducir la exposición inicial, no protege contra los aerosoles que permanecen flotando en el ambiente.

En la India⁶³ trabajadores de la salud comunitarios que daban asesoría a sujetos asintomáticos pero que habían estado en contacto con familiares enfermos fueron vigilados clínicamente y con pruebas seriadas de PCR para SARS-CoV-2. Los trabajadores portaban guantes, mascarillas quirúrgicas y usaban antiséptico basado en alcohol. De 60 trabajadores que visitaron 5880 casas hubo 12 (19%) que en un periodo de dos meses fueron contagiados. En otros 50 trabajadores que visitaron 11,228 casas y además portaban caretas no hubo ningún contagio. Las caretas, aunque no deben sustituir a los cubrebocas, pueden ser un coadyuvante de utilidad para reducir los contagios.

El cambio en el paradigma de no recomendarse el uso del cubrebocas a promover de manera generalizada su uso se ha basado en el conocimiento de la diseminación del SARS-CoV-2 en la fase pre-sintomática y en los pacientes asintomáticos con altas cargas virales. Las presiones generadas por la comunidad científí-



fica⁶⁴ para que se reconociera a los aerosoles como el factor determinante en la dispersión de la enfermedad finalmente han provocado que la CDC reconociera este hecho, aunque posteriormente el comunicado fue borrado de su página web, lo que generó consternación en la comunidad médica.⁶⁵ Las declaraciones iniciales de la OMS eran no concluyentes o confusas porque recomendaban el uso de cubrebocas solo para los sujetos con síntomas sugerentes de COVID-19 para evitar la escasez de cubrebocas entre los trabajadores de la salud,⁶⁶ a pesar de que en otra declaración de 2019 la misma OMS recomendaba el uso de cubrebocas en la población general en presencia de una pandemia severa ya que aun su protección parcial podría tener un efecto importante en la transmisión.⁶⁷ Como hemos visto, el uso de cubrebocas sirve para prevenir la dispersión de gotas y aerosoles y para proteger al portador de la contaminación del exterior. Algunos consideran que no existen estudios aleatorios, doble ciego⁶⁸ que hayan demostrado su eficacia en la comunidad. Toda la información indirecta que existe, en presencia de una pandemia como la de COVID-19, debe ser un argumento que logre convencer a la mayoría para promover su uso. Otros consideran que su uso puede ser contraproducente al generar confianza desmedida y a su mal empleo, pero esto puede combatirse con intensas campañas de educación. En 2005⁶⁹ la UNESCO declaró que “cualquier actividad que pueda provocar un daño moralmente inaceptable, que es científicamente plausible pero incierto, deberá llevar a tomar medidas para disminuir o evitar ese daño. Esos riesgos moralmente inaceptables son los daños provocados al medio ambiente, a la salud o la vida de los humanos”. Éste es el “principio de precaución”, que debemos llevar a cabo si queremos que la población no pague con su vida, su salud y con todas las demás repercusiones, como las económicas.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1837-1838. doi: 10.1001/jama.2020.4756.
3. Jennison MW. Atomizing of mouth and nose secretions into the air as revealed by high-speed photography. *Aerobiology*. 17th ed. Washington: American Association for the Advancement of Science, 1942: 106-28.
4. Chao CYH, Wan MP, Morawska L, Johnson GR, et al. Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *J Aerosol Sci* 2009; 40: 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003>.
5. Marr LC, Tang JW, Van Mullekom J, Lakdawala SS. Mechanistic insights into the effect of humidity on airborne influenza virus survival, transmission and incidence. *J R Soc Interface* 2019; 16 (150): 20180298. doi: 10.1098/rsif.2018.0298.
6. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, Noble GR, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 1-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112781.
7. Olsen SJ, Chang HL, Cheung TYY, Tang AFY, et al. Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med* 2003; 349: 2416-22. doi: 10.1056/NEJMoa031349.
8. Wenzel RP. Airline travel and infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 981-2. doi: 10.1056/NEJM199604113341509.
9. Yu ITS, Li Y, Wong T W, Tam W, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med* 2004; 350: 1731-9. doi: 10.1056/NEJMoa032867.
10. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VM, Morwitzer MJ, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>.
11. Graham B. Virus spread that's left scientists baffled. *Daily Examiner*. Publicada el 11 de marzo 2020. <https://www.dAILYEXAMINER.COM.AU/NEWS/VIRUS-SPREAD-THATSLLEFT-SCIENTISTS-BAFFLED/3965731/>
12. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *medRxiv* preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067728>.
13. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, et al, SARS-CoV-2 RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First preliminary evidence. *Environ Res*. 10.1016/j.envres.2020.109754 (2020).0013-9351.

14. Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>.
15. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, et al. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice — Skagit county, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (19): 606-610.
16. Decenas de personas contagiadas tras una misa en Fráncfort. AFP, 23 de mayo 2020.
17. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax C, Bax A. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. *N Eng J Med* 2020; 382: 2061-2063. doi. 10.1056/NEJMCo2007800.
18. Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S et al. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res* 2020; 5: 67. doi. 10.12688/wellcomeopenres.15842.3.
19. Miller D, Martin MA, Harel N, Kustin T, et al. Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel. *Medrxiv* 2020. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20104521>.
20. Adam DC, Cowling BJ. Just stop the superspreading. *The New York Times*, June 2, 2020.
21. Yusef D, Hayajneh W, Awad S, Momany S, et al. Large outbreak of coronavirus disease among wedding attendees, Jordan. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (9): 2165-2167. doi. 10.3201/eid2609.201469.
22. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26 (5): 672-675.
23. Strasser BJ, Schlich T. A history of the medical mask and the rise of throwaway culture. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31207-1).
24. Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoldt M, et al. Aerosol filtration efficiency of common fabrics used in respiratory cloth masks. *ACS Nano* 2020; 14 (5): 6339-6347. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03252>.
25. Hospital Respiratory Protection Program Toolkit. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2015-117/pdfs/2015-117.pdf>.
26. Oberg T, Brosseau LM. Surgical mask filter and fit performance. *Am J Infect Control* 2008; 36 (4): 276-82. doi. 10.1016/j.ajic.2007.07.008.
27. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020; 26 (5): 676-680.
28. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5 (3): 170-179. doi. 10.1111/j.1750-2659.2011.00198.x.
29. Which countries have made wearing face masks compulsory?. Al Jazeera 17 agosto 2020.
30. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Tran-Hien N, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open* 2015; 5: e006577. doi. 10.1136/bmjopen-2014-006577.
31. van der Sande, Teunis P, Sabel R. Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS One* 2008; 3 (7): e2618. doi. 10.1371/journal.pone.0002618.
32. Rengamasy S, Eimer B, Shaffer RE. Simple respiratory protection—evaluation of the filtration performance of cloth masks and common fabric materials against 20-1000 nm size particles. *Ann Occup Hyg* 2010; 54: 789-798. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meq044>.
33. Davies A, Thompson KA, Giri K, Kafatos G, et al. Testing the efficacy of homemade masks: Would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Med Public Health Prep* 2013; 7 (4): 413-418. doi. 10.1017/dmp.2013.43.
34. Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, et al. Effectiveness of surgical and cotton masks in blocking SARS-CoV-2: A controlled comparison in 4 patients. *Ann Intern Med* 2020; M20-1342. doi. 10.7326/M20-1342.
35. Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, et al. Notice of retraction: Effectiveness of surgical and cotton masks in blocking SARS-CoV-2. *Ann Intern Med* 2020; L20-0745. doi. 10.7326/L20-0745.
36. O'Kelly E, Pirog S, Ward J, Clarkson P. Ability of fabric facemasks materials to filter ultrafine particles at coughing velocity. *medRxiv* 2020. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065375>.
37. Aydin O, Emon B, Cheng S, Hong L, et al. Performance of fabrics for home-made masks against the spread of COVID-19 through droplets: A quantitative mechanistic study. *Extreme Mechanics Letters* 2020; 40: 100924. <https://doi.org/10.1016/j.eml.2020.100924>.
38. Neupane BB, Mainali S, Sharma A, Giri B. Optical microscopic study of surface morphology and filtering efficiency of face masks. *Peer J* 2019; 7: e7142 doi. 10.7717/peerj.7142.
39. Ma Q, Shan H, Zhang H, Li G, et al. Potential utilities of mask-wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020; 92: 1567-1571. doi. 10.1002/jmv.25805.
40. Mueller AV, Eden MJ, Oakes JM, Bellini C, et al. Quantitative method for comparative assessment of particle removal efficiency of fabric masks as alternatives to standard surgical masks for PPE. *Matter* 2020; 3: 950-962. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.07.006>.
41. Runde DP, Harland KK, Heukelom PV, Faine B, et al. The “double eights mask brace” improves the fit and protection of a basic surgical mask amidst Covid-19 pandemic. *medRxiv* preprint 2020. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099325>.
42. Ngonghala CN, Iboi E, Eikenberry S, Scotch M, et al. Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel coronavirus. *Math Biosci* 2020; 325: 108364. doi. 10.1016/j.mbs.2020.108364.



43. Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, Phan T, et al. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; 5: 293-308. doi. 10.1016/j.idm.2020.04.001.
44. Worby CJ, Chang HH. Face mask use in the general population and optimal resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 4049. doi. 10.1038/s41467-020-17922-x.
45. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin D R, et al. Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 210-6.
46. Cheng VC, Wong SC, Chuang VWM, So SYC, Chen JHK, et al. The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 81 (1): 107-114.doi. 10.1016/j.jinf.2020.04.024.
47. Zhang R, Lib Y, Zhang AL, Wang Y, et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 202009637.doi. 10.1073/pnas.2009637117.
48. Lyu BW, Wehby GL. Community use of face masks and COVID-19: Evidence from a natural experiment of state mandates in the US. *Health Aff (Millwood)* 2020; 39 (8): 1419-1425. doi. 10.1377/hlthaff.2020.00818.
49. Mitze T, Kosfeld R, Rode J, Wälde K. Face mask considerably reduce COVID-19 cases in Germany. A synthetic control method approach. *Institute of Labor Economics* 2020; 13319: 1-31.
50. Leffler CT, Ing EB, Lykins JD, et al. Association of country-wide coronavirus mortality with demographics, testing, lockdowns, and public wearing of masks. *medRxiv* 2020. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20109231>.
51. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Global Health* 2020; 5: e002794. doi. 10.1136/bmjgh-2020-002794.
52. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395:1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
53. Hatzius J, Struyven D, Rosenberg I. Face masks and GDP. 2020 topics: COVID-19 | Economic Outlooks. Goldman Sachs Research.
54. Gandhi M, Rutherford GW. Facial masking for Covid-19 — Potential for “variolation” as we await a vaccine. *N Engl J Med* 2020; 2020; 383: e101. doi. 10.1056/NEJMp2026913.
55. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 16587-95. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>.
56. Chan JFW, Yuan S, Zhang AJ, Poon VKM, et al. Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2139-2149. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>.
57. 124 COVID-19 cases reported at Pacific Seafood in Newport. KGW. June 8, 2020. Newport, Oregon. Accessible at: <https://www.kgw.com/article/news/health/coronavirus/pacific-seafood-outbreak-increases-to-124-covid-19-cases/283-ffb0712-76c0-45ea-b6c8-b7644def0ad1>
58. Hundreds test positive at Tyson Foods plant in Arkansas as China suspends imports. June 22, 2020. Associated Press. <https://www.latimes.com/world-nation/story/2020-06-22/hundreds-test-positive-coronavirus-tyson-foods-plant-arkansas>.
59. Zayas G, Chiang MC, Wong E, MacDonald F, et al. Effectiveness of cough etiquette maneuvers in disrupting the chain of transmission of infectious respiratory diseases. *BMC Public Health* 2013; 13: 811. doi. 10.1186/1471-2458-13-811.
60. Simha PP, Moham PS. Universal trends in human cough airflows at large distances. *Phys Fluids* 2020; 32: 081905. <https://doi.org/10.1063/5.0021666>.
61. Perencevich EN, Deikema DJ, Edmond MB. Moving personal protective equipment into the community face shields and containment of COVID-19. *JAMA* 2020; 323 (22): 2252-2253. doi. 10.1001/jama.2020.7477.
62. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda JV, et al. Efficacy of face shields against cough aerosol droplets from a cough simulator. *J Occup Environ Hyg* 2014; 11: 509-518. doi. 10.1080/15459624.2013.877591.
63. Bhaskar ME, Arun S. SARS-CoV-2 infection among community health workers in India before and after use of face shields. *JAMA* 2020; e2015586. doi. 10.1001/jama.2020.15586.
64. Morawska L, Milton DK. It is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa939. doi. 10.1093/cid/ciaa939.
65. Mandavilli A. Advice on virus transmission vanishes from CDC website. *The New York Times*, 21 septiembre 2020.
66. World Health Organisation. Advice on the use of masks in the context of covid-19: Interim guidance. 6 Apr 2020. [https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).
67. World Health Organisation. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. 2019. https://www.who.int/influenza/publications/public_health_measures/publication/en/.
68. Qaseem A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yost J, Miller MC, et al. Use of N95, surgical, and cloth masks to prevent COVID-19 in health care and community settings: Living practice points from the American College of Physicians (Version 1). *Ann Intern Med* 2020; M20-3234. doi. 10.7326/M20-3234.
69. World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology. The Precautionary Principle . UNESCO.2005



Actualizaciones sobre procalcitonina

Procalcitonin updates.

Raúl Mellado-Orellana,¹ María José Ortega-Chavarría,¹ Alberto Guerrero-Girón,³
Enrique Juan Díaz-Greene,² Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²

Resumen

La procalcitonina ha sido objeto de investigación desde hace más de 10 años por discriminar infecciones bacterianas de infecciones no bacterianas y mostrar beneficios en protocolos de administración de antibióticos, incluso en población pediátrica. Aun cuando la procalcitonina no interfiera en el manejo antimicrobiano inicial en un paciente con alta sospecha de infección, su determinación puede influir en la duración del tratamiento. Asimismo, la identificación de la causa de manera oportuna es decisiva para no retrasar el tratamiento indicado o para evitar prolongar terapias innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Procalcitonina; infecciones bacterianas; antimicrobiano.

Abstract

Procalcitonin has been the subject of research for more than 10 years for discriminating bacterial infections from non-bacterial infections and showing benefits in antibiotic administration protocols, even in the pediatric population. Even when procalcitonin does not interfere with the initial antimicrobial management in a patient with a high suspicion of infection, its determination may influence the duration of treatment. Likewise, the identification of the cause in a timely manner is decisive so as not to delay the indicated treatment or to avoid prolonging unnecessary therapies.

KEYWORDS: Procalcitonin; Bacterial infections; Antimicrobial.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor del curso de Medicina Interna.

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

³ Facultad de Medicina, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México.

Recibido: 10 de noviembre 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Raúl Mellado Orellana
raumlledoorellana@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Mellado-Orellana R, Ortega-Chavarría MJ, Guerrero-Girón A, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Actualizaciones sobre procalcitonina. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 110-115.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3672>



ANTECEDENTES

Aprobada desde febrero de 2017 por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como el marcador sanguíneo más confiable de infección bacteriana para guiar la terapia con antibióticos en pacientes con infecciones de las vías respiratorias, sepsis y recientemente contra infecciones de las vías urinarias, la procalcitonina ha sido objeto de investigación desde hace más de 10 años por discriminar infecciones bacterianas de infecciones no bacterianas y mostrar beneficios en protocolos de administración de antibióticos, incluso en población pediátrica.¹⁻⁷

La procalcitonina, polipéptido precursor de calcitonina y producida en las células C de la tiroides, se libera por medio de dos mecanismos, principalmente: 1) en respuesta a toxinas bacterianas como el lipopolisacárido (uno de los componentes de la pared celular más importante en patógenos gramnegativos) y 2) en respuesta a mediadores pro-inflamatorios como la IL-6 y el TNF- α .^{1,4,6} Está codificada en un gen llamado CALC-1, ubicado en el cromosoma 11.⁶

Tiene como ventajas sobre otros marcadores de respuesta inflamatoria (leucocitos, proteína C reactiva, citocinas e interleucinas) su rápida producción, mayor vida media, estabilidad de sus concentraciones en pacientes con neutropenia y correlación con la severidad de la infección, entre otros.^{1,5,6} Asimismo, algunas de sus limitaciones incluyen mala regulación en pacientes con un estado de inflamación masivo, como cirugía mayor, posoperatorio inmediato, quemaduras severas, pancreatitis aguda y estado posparo.¹

Algunas de las ventajas más recientes que se encuentran al usar la procalcitonina, es la discriminación de infecciones causadas sobre todo por agentes gramnegativos (enterobacterias) en pacientes con hemocultivos positivos.^{6,8}

Las infecciones bacterianas están entre las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.^{1,4} Por esta razón la correcta interpretación de este marcador en pacientes con disfunción orgánica como enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede representar un reto.¹ El uso de este marcador ha documentado incremento de hasta dos veces el riesgo de mortalidad cuando las concentraciones basales no disminuyen más de 80%.^{4,7} Sin embargo, uno de los impedimentos para utilizar algoritmos basados en las mediciones seriadas de procalcitonina es la falta de estandarización para el valor de corte positivo.⁴

De manera general y en pacientes sin alguna comorbilidad específica, puede considerarse positiva a la prueba, cuando las concentraciones de procalcitonina se encuentran por arriba de 0.25 ng/mL, recomendando altamente la administración de antibióticos cuando estos valores son mayores de 0.5 ng/mL.⁹ De forma similar, los estudios que proponen algoritmos para la administración de antibióticos basados en las concentraciones de procalcitonina se oponen a la administración inicial de los mismos cuando las concentraciones séricas son menores de 0.25 ng/mL y al cese de los antibióticos cuando las concentraciones han disminuido por debajo de 0.1 ng/mL.⁹ **Cuadros 1 y 2**

En la práctica clínica, existen dos factores a considerar para optimizar la precisión diagnóstica cuando se utiliza la prueba. El primero es su sensibilidad, que depende de la marca utilizada y el segundo, el valor de corte utilizado en el contexto de cierta población de pacientes.⁴ Por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal crónica las concentraciones de procalcitonina se elevan mientras disminuye la función renal. Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con terapias de sustitución

Cuadro 1. Algoritmo modificado de procalcitonina para pacientes en estado grave con riesgo moderado de infección bacteriana⁴

| | | Evaluación inicial | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Concentración de procalcitonina (µg/L) | < 0.1 | 0.1-0.25 | 0.25-0.5 | > 0.5 | |
| Recomendación | No dar antibiótico | No dar antibiótico | Antibiótico | Antibiótico | |
| Seguimiento | Evaluación cada dos o tres días | | | | |
| Concentración de procalcitonina (µg/L) | < 0.1 o disminución de más de 90% | 0.1-0.25 | 0.25-0.5 | > 0.5 | |
| Recomendación | Suspender antibióticos | Suspender antibiótico | No suspender antibiótico | No suspender antibiótico | |

Cuadro 2. Algoritmo modificado de procalcitonina para pacientes en estado crítico con riesgo alto de infección bacteriana⁴

| | | Evaluación inicial | | | |
|--|--|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Concentración de procalcitonina (µg/L) | < 0.25 | 0.25-0.5 | 0.5-1.0 | > 1.0 | |
| Recomendación | Iniciar antibióticos en todos los pacientes (altamente recomendable) | | | | |
| Seguimiento | Evaluación cada uno o dos días | | | | |
| Concentración de procalcitonina (µg/L) | < 0.25 o disminución de más de 90% | 0.25-0.5 o disminución de más de 80% | 0.5-1.0 | > 1.0 | |
| Recomendación | Suspender antibióticos | Suspender antibiótico | No suspender antibiótico | No suspender antibiótico | |

renal, las concentraciones de procalcitonina disminuyen aproximadamente en 21 a 83%.¹

La procalcitonina sola o en combinación con otros biomarcadores deben considerarse una herramienta para la comprensión del diagnóstico, causa, progresión y resultados obtenidos a partir del régimen de tratamiento establecido.^{7,8}

En el análisis del estudio ProACT (*Procalcitonin Antibiotic Consensus Trial*) se observó que una de las razones más importantes para no apegarse a los protocolos de terapia antibiótica guiada por procalcitonina en pacientes con sospecha de infección de las vías respiratorias inferiores fue la alta creencia de que una infección bacteriana estaba presente, a pesar de concentraciones bajas de procalcitonina.⁵

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la descompensación aguda y la neumonía pueden producir los mismos signos y síntomas (disnea, malestar general, hallazgos radiológicos) o estar presentes al mismo tiempo.¹ Un análisis multicéntrico encontró que las concentraciones de procalcitonina están más elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada en comparación con pacientes sanos y que la ligera elevación de este marcador está más relacionada con descompensación de la insuficiencia cardíaca que con infección.^{1,7}

En el contexto de pacientes cirróticos con hepatitis alcohólica aguda o hepatitis viral, la elevación mayor de 0.5 ng/mL puede esperarse sin estar relacionada con una infección bacteriana.¹ Por otro lado, en los pacientes con enfermedad pul-



monar obstructiva crónica es difícil diferenciar una exacerbación no bacteriana de una neumonía bacteriana porque ambas comparten, como en la insuficiencia cardiaca, múltiples características clínicas. Por esta razón es importante tomar en cuenta que las concentraciones de este marcador entre 0.25 y 0.50 ng/mL no son confiables para detectar exacerbaciones bacterianas vs exacerbaciones virales.^{1,8}

Es evidente que reducir la administración inapropiada de antibióticos disminuye costos, efectos adversos (gastrointestinales, nefrotoxicidad, efectos neuropsiquiátricos, etc.) y resistencia bacteriana, lo que continúa siendo un problema de salud pública así como de interés global.^{3,4,10} Hasta 30% de los antibióticos prescritos en consulta externa son innecesarios, así como la selección y duración del tratamiento son inapropiados.^{7,10}

Aunque su administración en múltiples estudios y metanálisis no ha probado disminución en la mortalidad, la terapia antimicrobiana que depende de las concentraciones de procalcitonina ha mostrado disminuir los días de antibiótico cuando se utilizan protocolos para su prescripción.^{2,3,4,7,8}

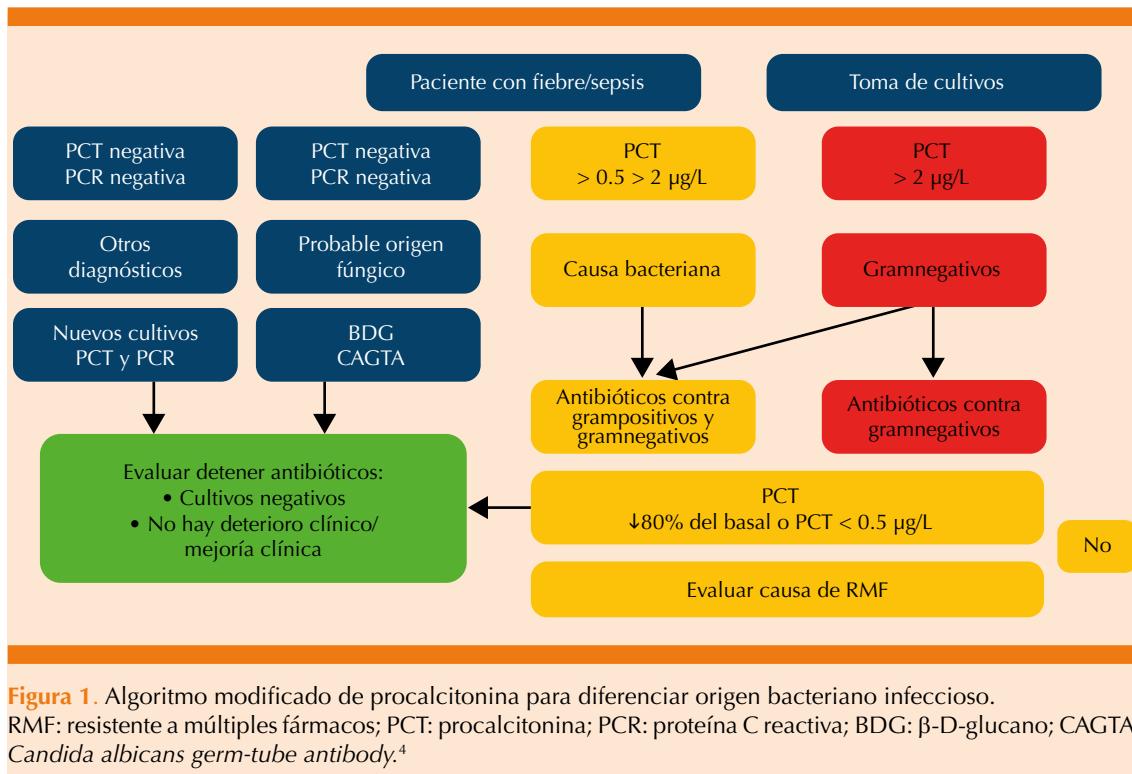
En un metanálisis en el que se incluyeron pacientes con infección de las vías respiratorias superiores y en el que se distribuyeron al azar los pacientes a recibir terapia antimicrobiana guiada por procalcitonina contra terapia antimicrobiana guiada por clínica, la determinación de procalcitonina mejoró la supervivencia de los pacientes, disminuyó la exposición a antibióticos y los efectos adversos.²

En uno de los estudios con más pacientes en el que se incluyeron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y en quienes se utilizó un algoritmo de tratamiento antimicrobiano basado en las concentraciones de procalcitonina, la duración media de antibióticos fue de 8 días.³

Aunque en otros estudios con las mismas características la duración del tratamiento antimicrobiano guiado por clínica no tuvo diferencia significativa comparada con la terapia guiada por procalcitonina,⁵ la capacitación del personal de salud para el manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con base en criterios clínicos demostró disminución en la duración del tratamiento antibiótico (40%), eficacia y seguridad similares a una estrategia guiada por procalcitonina.^{3,4} Tomando en cuenta lo anterior, la medición de las concentraciones de procalcitonina no debe reemplazar, sino añadir importancia a la valoración clínica.⁴ El uso de las concentraciones séricas de este biomarcador en combinación de otros, como el 1-(3) β-D-glucano o la proteína C reactiva, puede ser útil en estados críticos para reconocer pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva, así como para diferenciar infecciones por agentes gram-positivos.^{6,8} **Figura 1**

No obstante, en la mayor parte de los estudios, la terapia guiada por procalcitonina establece recomendaciones y protocolos principalmente para la suspensión de los mismos cuando las concentraciones de procalcitonina han disminuido 80-90% o se encuentran por debajo de 0.5 ng/mL.⁴ Es importante realizar mediciones seriadas cada 24-72 horas, especialmente en pacientes que persistan con deterioro clínico sin haber iniciado antibióticos, puesto que las concentraciones de procalcitonina pueden encontrarse falsamente negativas en el contexto de una enfermedad temprana o infección local.⁴ Varios estudios han reportado que las concentraciones de procalcitonina se elevan rápidamente en las primeras 2 a 6 horas, logrando un pico máximo desde las 6 a 24 horas durante infecciones bacterianas severas.⁶

Las últimas guías de *Surviving sepsis campaign* sugieren que las concentraciones de procalcitonina pueden usarse para suspender



la administración empírica de antibióticos iniciados en pacientes con sospecha de sepsis, tomando en cuenta la clínica por sensibilidad y especificidad para este estado inflamatorio de 89 y 94%, respectivamente.^{4,8,11}

La administración innecesaria de antibióticos es un problema de salud pública asociado con el incremento de resistencias bacterianas, incrementos en el costo de la atención médica e incidencia de los efectos adversos relacionados con su administración.⁵ Esta administración se asocia no solo con las resistencias individuales, sino también con resistencias a nivel poblacional. La probabilidad de encontrar patógenos resistentes aumenta más de dos veces en los pacientes que han recibido antibióticos recientemente.¹⁰

Cambiar la microbiota mediante la administración prolongada de antibióticos a temprana edad se relaciona con enfermedades, como artritis idiopática juvenil, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y alergias alimenticias.⁸

CONCLUSIONES

Aunque el uso de procalcitonina ha demostrado disminuir la administración innecesaria de antibióticos en el contexto de pacientes con infección bacteriana, su uso está aún limitado por la falta de capacitación del personal para manejar pacientes con sospecha de sepsis.

Aun cuando la procalcitonina no interfiera en el manejo antimicrobiano inicial en un paciente



con alta sospecha de infección, su uso puede influir en la duración del tratamiento. Asimismo, la identificación de la causa de manera oportuna es decisiva para no retrasar el tratamiento indicado o prolongar terapias innecesarias.

Saber la utilidad clínica, ventajas y debilidades de la procalcitonina como biomarcador relacionado con los procesos infecciosos en el contexto de ciertos pacientes es indispensable para su utilización racional en la práctica clínica cotidiana.

REFERENCIAS

1. Choi JJ, McCarthy MWI. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 0 (0). doi. 10.1080/14737159.2018.1407244.
2. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 95-107. doi. 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
3. Montassier E, Javaudin F, Moustafa F, Nandjou D. Guideline-based clinical assessment versus procalcitonin-guided antibiotic use in pneumonia: a pragmatic randomized trial. 2019; 1-12. doi. 10.1016/j.annemerg-med.2019.02.025.
4. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 0 (0). doi. 10.1080/14737159.2017.1324299.
5. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. 2018; 379: 236-249. doi. 10.1056/NEJMoa1802670.
6. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Infection Etiology*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 00 (00): 1-7. doi. 10.1080/14787210.2019.1562335.
7. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017; 1-11. doi. 10.1186/s12916-017-0795-7.
8. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. 2017; 1-7. doi. 10.1186/s40560-017-0246-8.
9. Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16 (7): 555-564. doi. 10.1080/14787210.2018.1496331.
10. King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. 2018. doi. 10.1136/bmj.k3047.
11. Rhodes A, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017. doi. 10.1097/CCM.0000000000002255.

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.



El cambio: característica necesaria en el proceso educativo

Change: a necessary characteristic in the educational process.

Carolina González-Vergara,¹ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²

Resumen

La velocidad y el cambio son características de nuestro tiempo. Las formas de enseñar y aprender han evolucionado y los profesionales que intervienen en los procesos educativos deben fortalecer cualidades en los alumnos, como el desarrollo de la inteligencia incorporando el uso de tecnología en los procesos didácticos. La educación médica debe tener un elevado estándar de calidad y la responsabilidad en el proceso enseñanza-aprendizaje debe ser compartida entre las instituciones, sus docentes y los alumnos. La evolución y permanente actualización permitirá lograr la difícil meta de incorporar en los equipos de salud a participantes de diferentes generaciones, como los tradicionalistas, *baby boomers*, generación X y *millennials*, equilibrando las necesidades de cada una para trabajar en armonía.

PALABRAS CLAVE: Aprendizaje; enseñanza; educación médica.

Abstract

Speed and change are characteristics of our time. Both teaching and learning ways have evolved, and the professionals involved in the educational processes must strengthen qualities in their students, such as the development of intelligence incorporating the usage of technology in the didactic processes. Medical education must have an elevated standard of quality, and responsibility in the teaching-learning process must be shared among institutions, their faculty and alumni. The evolution and permanent updating will allow achieving the difficult goal of incorporating in healthcare teams participants from different generations, from traditionalists to baby boomers, generation X, and millennials, balancing out each one's needs to work in harmony.

KEYWORDS: Learning; Teaching; Medical education.

¹ Médico radiólogo. Profesora titular del curso de Herramientas clínicas y diagnósticas. Profesora adjunta del curso de la especialidad en Radiología e imagen, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Jefa de la División de Educación Médica, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

² Internista. Profesor titular del curso de Propedéutica y nosología. Profesor adjunto de la especialidad de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México. Coordinador de pregrado y posgrado de Grupo Ángeles Servicios de Salud GASS.

Recibido: 10 de noviembre 2019

Aceptado: 23 de diciembre 2019

Correspondencia

Carolina González Vergara
carolinavilchis@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
González-Vergara C, Rodríguez-Weber FL. El cambio: característica necesaria en el proceso educativo. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 116-118.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3673>



La velocidad y el cambio son características de nuestro tiempo. La medicina y las ciencias afines a la salud son identificadas por ser ejemplo en la innovación de los recursos tecnológicos, así como en el constante incremento de conocimientos, lo que hace de ellas que los cambios sean parte de la cotidianidad. Por otro lado, las formas de enseñar y aprender han evolucionado y es necesario que los profesionales de la salud que intervienen en los procesos educativos también acepten e incorporen a éstos las innovaciones, haciendo de esta actividad un proceso dinámico, ajustable a las necesidades y a los tiempos en un marco de referencia establecido por los requerimientos sociales, demográficos y sanitarios, sin perder el alto nivel científico.

Hoy los docentes hacen un esfuerzo, sin dejar a un lado totalmente al aprendizaje memorístico, por desarrollar otras muchas cualidades en los alumnos, como el desarrollo de la inteligencia y el uso de tecnologías en los procesos didácticos.¹ El flujo de información y los diferentes formatos de comunicación aumentan la velocidad de acceso al conocimiento no discriminando en muchas ocasiones los contenidos, pudiendo crear interferencias para el aprendizaje e impidiendo aplicar estos conocimientos en los pacientes por el grado de incertidumbre generado.²

Las modificaciones educativas deben incluir los procesos asociados con la preparación de docentes como parte esencial a los cambios en los programas de formación de médicos, así como a los cambios en las universidades para que estos procesos fluyan y se adapten a las necesidades de salud de cada país con los recursos existentes. Los componentes del medio externo y del medio interno a las escuelas y universidades deben tomarse en cuenta para generar los cambios organizacionales necesarios.³ Por ejemplo, el uso de dispositivos móviles ofrece un recurso y requiere la creatividad de acuerdo con el profe-

sor y las características de la materia que imparte en qué forma los puede utilizar⁴ sin olvidar que este método también tiene sus limitantes y sus riesgos en relación con la información que se maneja y la distracción que puede generar.

El desarrollo de simuladores y el incremento en su uso es un buen ejemplo para demostrar modificaciones esenciales en la forma de aprender y ha requerido capacitación para enseñar.

Es tiempo de cambiar y actualizar los currículos de las carreras de medicina, así como los métodos de enseñanza y aceptar e incorporar los recursos digitales innovadores que deben manejar los profesores rompiendo con los paradigmas y haciendo que los alumnos sean más responsables y se tomen con seriedad su compromiso con la enseñanza y el aprendizaje, pues más allá de querer ser médicos por estar inscritos en una universidad y saber que son privilegiados por ese motivo y que por eso algún día se van a titular, el motivo debe ser el aprendizaje al servicio del paciente.

La educación médica debe tener un elevado estándar de calidad. La responsabilidad en el proceso es compartida, es tripartita: las instituciones educativas y con ello, los maestros, pero especialmente los alumnos.⁵ Cuando el grupo docente evoluciona y se actualiza, el proceso de generar hábitos de estudio no termina en el médico profesional y permanece incluso hasta el momento del retiro. Enseñar no es una opción, es una responsabilidad.

Como parte del cambio, la curiosidad científica debe fomentarse, pero antes debe aprenderse, educarse y transmitirse adecuadamente para que las nuevas generaciones puedan realmente generar conocimiento nuevo.

Equilibrar las necesidades de las diferentes generaciones: tradicionalistas (o generación silente

nacidos entre 1925 y 1945), *baby boomers* (nacidos entre 1946 y 1964), generación X, también llamados *post-boomers* (nacidos entre 1965 y 1980) y *millennials* o generación Y (nacidos entre 1981 y 2000) y entender las motivaciones y deseos de cada una de ellas, incorporándolas en el equipo de salud de manera armoniosa es una meta difícil,⁶ por lo que este escrito solo trata de invitar a los docentes y a las facultades y escuelas de medicina a que consideren la velocidad en los cambios a través de los tiempos, evolucionen y se adapten, aceptando que el binomio profesor-alumno necesita una comunicación en *el mismo idioma* para que el proceso enseñanza-aprendizaje sea eficiente.

La aceptación de este cambio requiere introspección y modificaciones profundas en conductas que en muchos casos están arraigadas de largo tiempo. Requiere interrumpir las costumbres y también capacitación didáctica y tecnológica.

Requiere permanecer en evolución continua para lograr que el cambio suceda.

REFERENCIAS

1. Topol EJ. A decade of digital medicine innovation. *Sci Transl Med* 2019; 11: eaaw7610. doi. 10.1126/scitranslmed.aaw7610.
2. Swarna-Nantha Y. Probability or reasoning: Current thinking and realistic strategies for improved medical decisions. *Korean J Fam Med* 2017; 38: 315-321. doi. 10.4082/kjfm.2017.38.6.315.
3. Castillo M, Hawes G, Castillo S, Romero L, et al. Cambio educativo en las Facultades de Medicina. *Rev Med Chile* 2014; 142: 0156.1060. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800013.
4. Kieran W. Mobile learning in medical education: Review. *Ethiop J Health Sci* 2015; 15 (4): 363-366. http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v25i4.10.
5. Rojas-Astorga A, Bozzo-Silva P, Lazo D, Siña-Zepeda E, et al. Let lectures die. Long live to YouTube? Presented RSNA 2016. https://dps2016.rsna.org/exhibit/?exhibit=HP147-ED-X.
6. Arun K, Pesch AF. Navigating generational differences in radiology. *Radiographics* 2018; 38: 1672-1679. https://doi.org/10.1148/rg.2018180051.

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 retractación científica en la era COVID-19

Scientific retractions in the era COVID-19.

Luis Del Carpio-Orantes

Resumen

Realizamos este documento con base en el fenómeno de las retractaciones científicas que se han suscitado durante la pandemia, favorecidas por la divulgación de los *preprints* que en ocasiones no han tenido la revisión por pares meritoria de toda documentación científica y que conlleva a la publicación prematura de hallazgos o datos que muchas veces, tras un análisis formal, se demuestra que no aportan lo comentado; en otras ocasiones dichas publicaciones se ven influenciadas por farmacéuticas o grupos de investigadores que pretenden dominar el área con datos anómalos y que no pueden demostrar a la luz pública para su análisis. Este fenómeno se ha observado previamente; sin embargo, durante la pandemia de COVID-19 ha tomado mucho auge y con mayor magnitud.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; preimpresiones; revisión por pares.

Abstract

We carry out this document based on the phenomenon of scientific retractions that have arisen during the pandemic, favored by the dissemination of preprints that sometimes have not had meritorious peer review of all scientific documentation and that leads to the premature publication of findings or data that many times, after a formal analysis, it is shown that they do not provide the comments; on other occasions, these publications are influenced by pharmacists or groups of researchers who seek to dominate the area with anomalous data and which they cannot demonstrate to the public light for analysis. This phenomenon has been observed previously; however, during the COVID-19 pandemic, it has boomed and increased.

KEYWORDS: COVID-19; Preprint; Peer review.

Departamento de Medicina Interna,
Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

Recibido: 23 de junio 2020

Aceptado: 4 de agosto 2020

Correspondencia

Luis Del carpio Orantes
Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L. La retractación científica en la era COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 119-121.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4428>

La retractación se refiere al fenómeno de retractarse, es decir, retirar algo que se ha dicho o mantenido en el pasado. La retractación científica se refiere cuando un estudio o artículo no cumple con los estándares requeridos para ser aceptados por los miembros de la comunidad científica.

El método científico es un rasgo característico de la ciencia, tanto de la pura como de la aplicada: donde no hay método científico no hay ciencia. Éste tiene pasos y etapas bien definidos para llevarse a cabo y además tiene características que lo hacen objetivo, fáctico, trascender los hechos, tiene verificación empírica, es autocorrectivo y progresivo. Finalmente, dos características lo hacen aún más apegado a la ciencia: reproducibilidad y refutabilidad.¹

Cuando no se cumplen cabalmente las características del método científico, podemos caer en malas conductas de investigación que finalmente pueden llevarnos a una retractación científica; las principales categorías de retractación son: error admitido, fabricación o falsificación de datos, plagio o autoplágio, conflicto entre autores, fallas bioéticas, autoría ficticia, error de los editores e influencia de los autores. Desafortunadamente la mayor parte de retractaciones acontecen cuando ya han sido publicadas, lo que habla de un primer paso erróneo o que estuvo mal dirigido, la revisión por pares.²

Se recuerdan algunas retractaciones históricas, como la de Wakefield en *The Lancet*, quien realizó un estudio fabricado con resultados en contra de la vacunación en pacientes autistas; es conocido el caso de Dong-Pyou Han, que falsificó datos en los ensayos de vacunas contra el VIH. Recientemente el caso de las líneas celulares falsas de células madre de Hwang Woo-Suk o los gráficos duplicados de Jan Hendrik Schön mostraron lo fácil que puede ser para un científico publicar datos fabricados en las revistas prestigiosas.^{3,4,5}

Retraction Watch, un sitio web dedicado a publicar los casos de retractaciones, publicó que solo en 2017 hubo más de 1000 artículos retirados, más de 50% de la cantidad del año anterior. Una revisión sistemática sobre documentos retractados en PubMed demostró que de 1959 a 2015 hubo 1373 retractaciones. Se observó que los artículos retractados entre 2010 y 2015 casi duplicaron el acumulado de los 44 años anteriores. El error admitido, el plagio o autoplágio y la falsificación o fabricación de datos ocurrieron en 32.8, 23.7 y 19.7% de las ocasiones, respectivamente. El número de artículos retractados con más de 10 autores fue menor que aquellos con 6 a 10 o uno a cinco autores. La retractación de 794 artículos (57.8%) ocurrió antes de los dos primeros años y 579 (42.2%) después de dos años de su publicación. La retractación de 714 artículos (52%) fue solicitada por los autores, de 485 (35.3%) por los editores y de 70 (5.1%) de común acuerdo por ambas partes. El 80.8% (1110/1373) de los artículos retractados habían sido citados.^{2,6}

En la era de la pandemia por COVID-19, se han conocido retractaciones importantes de documentos que intentaban liderar la investigación durante la pandemia, pero por dificultades científicas fueron retraídos de su publicación. Según *Retraction Watch*, existen 22 documentos retraídos, dos retraídos temporalmente y han expresado su preocupación por dos documentos sobre el tema del SARS-CoV-2. Han sido retraídos de revistas importantes, como *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* o *Journal of the American Pharmacists Association* que gozan de prestigio mundial, lo que es preocupante porque hace perder la veracidad de sus procesos de revisión con el rigor científico requerido; otros repositorios con gran cantidad de documentos retraídos son *bioRxiv* o *medRxiv*, estos últimos publican muchos documentos en *preprint*, de los que solo algunos han sido revisados por pares, lo que puede favorecer una mala praxis editorial.⁷



En la era COVID-19 y ante el desconocimiento desde la base vírica precisa del SARS-CoV-2, sus mecanismos de transmisión, sus huéspedes intermedios, su cuadro clínico diverso y su tropismo multifacético, la dificultad para diagnóstico y no tener un tratamiento específico, podrían justificar en un momento determinado la publicación de resultados en forma más expedita; sin embargo, tenemos que recordar siempre el principio *Primum Non Nocere* y una adecuada revisión por pares antes de la publicación de datos, ya que la mala práctica o falta de ética en la publicación científica puede traer efectos nocivos principalmente en los pacientes a quienes se intenta salvar durante la presente pandemia.

Existen, en contraparte, otros organismos, como Publons de Clarivate analytics (*Web of Science*) que expone todos los documentos carentes de una revisión por pares para que revisores certificados por dicho organismo puedan aportar sus puntos de vista con el adecuado rigor científico, evitando así retractaciones futuras de documentos mal revisados y mal procesados que ponen en tela de juicio el prestigio de las revistas que los publican.⁸

REFERENCIAS

1. Bunge MA. El planteamiento científico. Rev Cubana Salud Pública 2017; 43 (3): 1-29.
2. Gutiérrez, Sneider A, Barbosa, Hamilton J, et al. La retractación y la corrección de la literatura científica para conservar la integridad y la confianza en la ciencia: un análisis de retractaciones de publicaciones biomédicas de libre acceso en PubMed, 1959-2015. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales 2016; 40 (157): 568-579. <https://dx.doi.org/10.18257/raccefyn.399>.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351 (9103): 637-641. doi. 10.1016/S0140-6736(97)11096-0.
4. Fanelli D, Tregenza T. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey Data. PLoS ONE 2009; 4 (5). doi. 10.1371/journal.pone.0005738.
5. Benson PJ. Seven sins in publishing (but who's counting...). Ann R Coll Surg Engl 2016; 98 (1): 1-5. doi. 10.1308/rcsann.2016.0046.
6. Chan G. Top 10 retractions of 2017. The Scientist 2017 <https://www.the-scientist.com/research-round-up/top-10-retractions-of-2017-29834>.
7. Retraction Watch via CDC; <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
8. https://publons.com/publon/covid-19/?sort_by=date.

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.



Disección espontánea de la arteria descendente anterior

Spontaneous dissection of the anterior descending artery.

Francisco Schossler-Loss,¹ Luiz Alcirley-de Almeida,² José Andrés Hidalgo-Aranda³

Resumen

ANTECEDENTES: La disección coronaria resulta de la separación de las capas de la pared arterial por causa primaria o secundaria; se asocia con el sexo femenino de mediana edad, periodo periparto, ejercicio físico extremo, traumatismo torácico, enfermedades inflamatorias sistémicas y consumo de drogas ilícitas. En términos clínicos, puede generar dolor torácico, síncope, disnea, arritmias ventriculares, choque cardiogénico e incluso muerte súbita. Las enzimas cardíacas generalmente son elevadas, pero el diagnóstico es confirmado por la angiografía de la coronaria asociada con la tomografía de coherencia óptica o por ultrasonido intravascular.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años que tuvo un cuadro de angina típica después de actividad física y fue admitida en el sector de emergencia con cuadro de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se realizó cateterismo cardíaco que evidenció disección espontánea en la porción proximal de la arteria descendente anterior con obstrucción de 30% de la luz del vaso; se optó por tratamiento conservador. Después de dos años, tuvo accidente vascular encefálico isquémico en el territorio de la arteria cerebral media. Las posibles causas eran foramen oval patente y la evidencia de acinesia apical del ventrículo izquierdo; se cerró el foramen oval patente y se inició anticoagulación.

CONCLUSIONES: La disección coronaria espontánea es un tipo relativamente raro de enfermedad coronaria, se manifiesta como síndrome coronario agudo y debe sospecharse sobre todo en pacientes jóvenes del sexo femenino con cuadro clínico compatible.

PALABRAS CLAVE: Disección; infarto agudo de miocardio; síndrome coronario.

Abstract

BACKGROUND: Coronary dissection results from the separation of the layers of the arterial wall by primary or secondary cause, being associated with the female gender of middle age, peripartum period, extreme physical exercise, thoracic trauma, systemic inflammatory diseases and use of illicit drugs. Clinically it can generate chest pain, syncope, dyspnea, ventricular arrhythmias, cardiogenic shock until sudden death. Cardiac enzymes are usually elevated, but the diagnosis is confirmed by coronary angiography associated with optical coherence tomography or by intravascular ultrasonography.

CLINICAL CASE: A female 31-year-old patient who presented with typical angina after physical activity and was admitted to the emergency department with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Cardiac catheterization showed spontaneous dissection in the proximal portion of the anterior descending artery with obstruction of 30% of vessel lumen, being chosen conservative treatment. After two years, she presented an ischemic cerebrovascular accident in the territory of the middle cerebral artery. The possible etiologies were the presence of patent foramen ovale and evidence of apical akinesia of the left ventricle, with patent foramen ovale closure and anticoagulation was initiated.

CONCLUSIONS: Spontaneous coronary dissection is a relatively rare type of coronary disease; it manifests as an acute coronary syndrome and should be suspected especially in young female patients with compatible clinical symptoms.

KEYWORDS: Dissection; Acute myocardial infarction; Coronary syndrome.

¹ Académico del Curso de Medicina del Centro Universitario Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil.

² Médico cardiólogo y preceptor en cardiología, Universidad Estadual del Oeste de Paraná, Cascavel, Paraná, Brasil.

³ Residente en cardiología, Hospital Universitario del Oeste de Paraná, Cascavel, Paraná, Brasil.

Recibido: 25 de junio 2019

Aceptado: 9 de septiembre 2019

Correspondencia

Francisco Schossler Loss
franciscoloss@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Schossler-Loss F, Alcirley-de Almeida L, Hidalgo-Aranda JA. Disección espontánea de la arteria descendente anterior. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 122-127.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3311>



CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 31 años de edad, blanca, negó tabaquismo y etilismo, sin conocimiento de enfermedades previas, negó consumo de medicamentos continuos, realizaba actividad física de moderada intensidad diariamente.

Se buscó atención de emergencia en 2014 tras un cuadro de angina típica, dolor retroesternal, desencadenado después de ejercicio físico de moderada intensidad en gimnasio y que se alivió con reposo, asociado con cefalea holocraniana de fuerte intensidad sin cambios motores y sensitivos. Escala de coma de Glasgow 15. El electrocardiograma de admisión reveló infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST con elevación de los marcadores de necrosis miocárdica. Inicialmente fue tratada con nitrato sublingual, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, con alivio de los síntomas cardíacos y cefalea. Se realizó cateterismo cardiaco en las primeras 48 horas de admisión hospitalaria que reveló aspecto de disección en la porción proximal de la arteria descendente anterior con obstrucción de 30% de la luz del vaso (**Figura 1**); irregularidades moderadas en las demás arterias y ventrículo con volumen sistólico aumentado, con hipocinesia anterior +/4. Recibió alta tras 6 días de internamiento y se mantuvo en tratamiento conservador. El ecocardiograma de control reveló en el ventrículo izquierdo acinesia apical y septal con función global preservada, además de un foramen oval patente.

La paciente permaneció asintomática durante dos años después del cuadro de disección en la porción proximal de la arteria descendente anterior y sufrió un accidente vascular encefálico isquémico en territorio de la arteria cerebral media. En el examen físico se observó: hemiparesia proporcionada a la derecha con desviación de la comisura labial a la izquierda, sin demasiadas alteraciones significativas. La investigación en



Figura 1. Disección en la porción proximal de la arteria descendente anterior con obstrucción de 30% de la luz del vaso.

trombofilia fue negativa; el holter de 24 h no mostró arritmias; el ecocardiograma mantuvo las mismas características del control realizado hacía dos años. Las posibles causas eran un foramen oval patente y evidencia de acinesia apical del ventrículo izquierdo. Se cerró el foramen oval patente con implante de prótesis de Amplatzer y se inició anticoagulación.

En la actualidad, cinco años después de la disección de la arteria descendente anterior, la paciente está asintomática. Se logró mejoría de los movimientos perdidos como consecuencia del accidente vascular encefálico isquémico y niega síntomas cardiológicos. El ecocardiograma muestra en el septo interatrial una imagen sugerente de prótesis de Amplatzer en la región de la fosa oval, sin derivación detectable; en el ventrículo izquierdo permanece con acinesia apical septal con función sistólica global preservada;

sin cambios. Se optó por mantener el tratamiento conservador con rivaroxabana a dosis de 10 mg, atenolol 25 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg y rosuvastatina 10 mg.

DISCUSIÓN

La disección coronaria espontánea es el resultado de la separación de las capas de la pared arterial por un hematoma intramural que crea una falsa luz, en ausencia de traumatismo o de causa iatrogénica, puede ser primaria o secundaria.¹ Las disecciones primarias ocurren espontáneamente, mientras que las disecciones secundarias ocurren como una extensión de la disección de la raíz de la aorta o después de un daño relacionado con angiografía coronaria, intervención coronaria, cirugía cardiaca o traumatismo torácico.¹ Puede dividirse también en aterosclerótico (principalmente en el sexo masculino y los ancianos) y no aterosclerótico (afecta a las mujeres jóvenes y puede asociarse con el embarazo o enfermedad del tejido conectivo, el consumo de cocaína, vasculitis, ejercicio extenuante o incluso idiopático).²

La disección de la arteria coronaria resulta en la separación de las diferentes capas de la pared arterial con la creación de una falsa luz.³ El plano de disección puede localizarse entre la íntima y la media o entre la media y la adventicia.³ El sangrado en la falsa luz, seguido de una trombosis, puede comprimir la luz verdadera de la arteria coronaria, resultando en obstrucción total o parcial del flujo sanguíneo que causa isquemia miocárdica.³

La incidencia global de disección coronaria espontánea varía entre 0.28 y 1.1% hasta 2% cada año en algunos estudios, la incidencia es de 0.26 casos por 100,000 personas (0.33 en mujeres y 0.18 en hombres).⁴ Se creía que la disección coronaria espontánea era rara y frecuentemente se asociaba con el embarazo.⁵ En

la actualidad es la tercera causa de infarto agudo de miocardio durante el embarazo y aumenta significativamente la morbilidad y mortalidad materno-fetal.⁵

La disección coronaria espontánea sigue siendo una afección de etiopatogenia poco clara;³ resulta de la formación de hematomas en la pared del vaso entre la íntima y la media o entre la media y la adventicia en ausencia de causas traumáticas o iatrogénicas, lo que resulta en falsa luz.³ La expansión de esa luz a través de la acumulación de sangre o coágulo conduce a la propagación distal de la disección y a la compresión del lumen verdadero, causando isquemia miocárdica. La ruptura de la íntima rara vez se observa.^{3,6} La arteria descendente anterior es la localización más afectada (63%), seguida de la arteria coronaria derecha (26.5%), la arteria circunfleja (19.4%) y la arteria coronaria izquierda (6.5%).¹ La afección de más de un vaso es menos frecuente; sin embargo, al comparar hombres y mujeres, las mujeres con más frecuencia sufren dos o tres lesiones vasculares (12.3 a 17.5%).¹

La variación clínica y la gravedad de la disección coronaria espontánea son amplias. Casi todos los pacientes con disección coronaria espontánea manifiestan síndrome coronario agudo y enzimas cardíacas elevadas.¹ La proporción que padeció (IAMSST) varió de 24 a 87%.¹ Una pequeña proporción puede ser complicada por arritmias ventriculares (3 a 10%), choque cardiogénico (< 3%) o muerte súbita cardiaca (< 1%), aunque esta manifestación puede ser subestimada.⁷ El dolor torácico es el principal síntoma (91%), seguido de síncope (23%), disnea, diaforesis y náuseas.^{4,8} La tonalidad y el síncope raramente son formas de manifestación.^{4,8} Se han documentado arritmias letales, taquicardia ventricular con respuesta ventricular media acelerada y fibrilación ventricular como manifestación en 8 a 14%.^{4,8}



En el pasado, el diagnóstico de disección coronaria espontánea se realizaba en autopsias.⁹ La angiografía coronaria surgió en 1978 y se convirtió en la elección.⁹ Sin embargo, en los casos en que la luz doble no es vista (íntima íntegra), el hematoma intramural puede confundirse con estenosis ateromatosa.⁹ Por tanto, este examen idealmente debe ser complementado por una técnica de tomografía de coherencia óptica o por ultrasonografía intravascular.⁹

La angiografía coronaria invasiva con imagen intravascular es el patrón de referencia para el diagnóstico de disección coronaria espontánea aguda, incluso entre mujeres embarazadas o mujeres jóvenes, en las que la exposición a la radiación puede ser motivo de preocupación.¹⁰ En la angiografía coronaria, la disección coronaria espontánea aparece como un plano de disección no aterogénico con relleno de contraste en la falsa luz.¹⁰ Los planos sutiles de disección o estenosis lisa, principalmente del hematoma intramural, pueden no ser aparentes en la angiografía coronaria, lo que contribuye a un diagnóstico erróneo de atherosclerosis, vasoespasmo o arterias coronarias normales.¹⁰

La ultrasonografía intravascular se introdujo en el decenio de 1980 y proporciona imágenes en escala de gris del vaso coronario y de la pared a través de un catéter con una punta de ultrasonido.¹¹ El ultrasonido intravascular es una técnica que está ampliamente disponible, proporciona una profundidad de visualización satisfactoria y no requiere contraste.¹¹ Sin embargo, tiene resolución limitada, lo que puede generar incertidumbre en el diagnóstico.¹¹

La tomografía de coherencia óptica proporciona imágenes de alta resolución de menos de 10 micras detectando el retro difuminado de luz infrarroja cercana con mejor seguridad diagnóstica

mejorada.¹⁰ La tomografía de coherencia óptica también puede dar una idea de la estructura de la vasa vasorum y elucidar los mecanismos de la disección coronaria espontánea.¹⁰ Sin embargo, la tomografía de coherencia óptica requiere una inyección de contraste firme con el riesgo teórico de empeoramiento hidráulico de la disección, y el detector de imagen está cerca de la punta distal del catéter, lo que puede limitar la imagen del segmento distal.¹⁰

Hay una clasificación propuesta por Saw que está esencialmente basada en tres formas de manifestación angiográfica:¹²

Tipo 1: caracterizado por el contraste de la pared arterial con múltiples defectos de relleno. Se diagnostica fácilmente por angiografía.¹²

Tipo 2: caracterizado por cambios bruscos en el diámetro del vaso, con demarcación del diámetro normal para estrechamiento difuso (> 20 mm) y la participación frecuente de los segmentos medio-distales. Por lo general, requiere otros estudios intravasculares (tomografía de coherencia óptica o ultrasonido intravascular) para la identificación.¹²

Tipo 3: caracterizado por la ausencia de alteraciones ateroscleróticas en otras arterias, lesiones largas (11-20 mm) y estenosis. También requiere estudios intravasculares, debido al aspecto muy similar a las lesiones ateroscleróticas.¹²

Después del diagnóstico, en la mayoría de los pacientes con disección de la arteria coronaria se proporciona terapia conservadora.¹³ No está claro si el arsenal farmacológico estándar para tratar el síndrome coronario agudo puede ser benéfico en caso de disección coronaria espontánea.¹⁴ El papel de la terapia antiplaquetaria en pacientes con diagnóstico de disección coronaria espontánea no tratados con stents no está claro.¹⁴ Teniendo en cuenta la totalidad de

las pruebas de aspirina en el síndrome coronario agudo y la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria junto con un bajo perfil de efectos colaterales y riesgo de sangrado, es razonable administrar aspirina rutinariamente para el tratamiento agudo de disección coronaria espontánea, así como para el tratamiento a largo plazo.¹⁴

La terapia antiplaquetaria doble con clopidogrel y aspirina para pacientes con disección coronaria espontánea no tratados con *stents* también es un beneficio. Considerando que una proporción de disección coronaria espontánea implica ruptura de la íntima, lo que causa que el medio protrombótico, los pacientes se beneficiarían empíricamente del terapia antiplaquetaria doble.¹⁴ La hipótesis es que reducir la carga del trombo de falsa luz con agentes antiplaquetarios podría, teóricamente, reducir la compresión de la luz verdadera.¹⁴ Debe tenerse en cuenta que la terapia trombolítica puede causar complicaciones hemorrágicas maternas, trabajo de parto prematuro y pérdida de embarazo, en este contexto la trombólisis puede estar contraindicada.¹⁵

Los betabloqueadores reducen la fuerza de cizalladura arterial y son fundamentales en el tratamiento de la disección aórtica.¹⁴ Al extraer las ventajas de disección de la aorta, los betabloqueadores pueden administrarse durante la fase aguda y de largo plazo para el tratamiento de la disección coronaria espontánea.¹⁴ La administración de nitroglicerina puede ser útil en el tratamiento del vasoespasmo durante la manifestación de la disección coronaria espontánea aguda, pero no se prescribe rutinariamente a largo plazo.¹⁴

La revascularización de la arteria afectada depende de la condición clínica del paciente y de los segmentos coronarios afectados.¹⁶ En la mayoría de los casos, el tratamiento conservador se prefiere para pacientes estables sin dolor conti-

nuo.¹⁶ Los pacientes con dolor torácico continuo, supradesnivelación de ST o inestabilidad hemodinámica deben recibir terapia intervencionista, especialmente cuando la disección afecta a las principales arterias con riesgo considerable de lesión del miocardio.¹⁶

Si la angioplastia percutánea implica alto riesgo, existen estrategias que pueden mejorar los resultados.¹⁴ Si la lesión es relativamente focal, se recomienda proporcionar cobertura adecuada para ambos lados de la lesión (al menos 5-10 mm de longitud proximal y distalmente).¹⁴ Esto impide la extensión de la lesión proximal y distalmente cuando está comprimida con el *stent*.¹⁴

En las series retrospectivas más recientes, la mortalidad intrahospitalaria de disección coronaria espontánea es relativamente baja, con tasa media de alrededor de 3 a 10%.¹⁴ Los pacientes que sobreviven a la fase aguda tienen buen pronóstico a largo plazo, con tasa de recurrencia muy baja de disección coronaria espontánea o síndrome coronario agudo y una tasa de supervivencia de 95% en dos años.¹⁴ Aunque el resultado es generalmente bueno, la mortalidad general en los casos reportados del grupo periparto es de 38%.³ Aunque la supervivencia a largo plazo después de una disección coronaria espontánea es favorable, en este grupo hay una alta tasa de recurrencia que varía de 17 a 46%.¹⁷ El tratamiento de recurrencias es mucho más agresivo; en el primer caso de recurrencia, se prescribe tratamiento endovascular o quirúrgico.¹⁷

CONCLUSIONES

La disección coronaria espontánea es un tipo relativamente raro de enfermedad coronaria, se manifiesta como síndrome coronario agudo y debe sospecharse sobre todo en pacientes jóvenes del sexo femenino con cuadro clínico compatible. Solo se dispone de datos limita-



dos y controvertidos de casos o serie de casos de esta enfermedad. La angiografía coronaria temprana y esencial en el diagnóstico inicial y las técnicas de imagen intravasculares pueden ser útiles en casos limítrofes o mal definidos. El manejo adecuado aún no está bien elucidado y no se cuenta con guías de manejo clínico, lo que obliga a individualizar cada caso en función de parámetros angiográficos y datos clínicos del paciente. A pesar de tener buen pronóstico y baja recurrencia de los que sobreviven a la fase aguda, las pacientes que manifiestan la enfermedad durante el periparto tienen mayor mortalidad y riesgo de recurrencia. La paciente del caso comunicado está estable actualmente, sin ninguna intercurrencia nueva y solo se prescribió terapia conservadora.

REFERENCIAS

1. Alarcón-Sotelo A, Ortega-Chavarría MJ, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Disección coronaria espontánea en el puerperio quirúrgico mediato. *Med Int Méx* 2018; 34 (1): 127-135. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1431>.
2. Saw J, Aymong E, Mancini GBJ, Sedlak T, et al. Non-atherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014; 30: 814-819. doi: [10.1016/j.cjca.2014.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.011).
3. Vrints CJM. Disección espontánea de la arteria coronaria. *Heart* 2010; 96: 801-808. [Http://Dx.Doi.Org/10.1136/Hrt.2008.162073](http://Dx.Doi.Org/10.1136/Hrt.2008.162073).
4. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718>.
5. Saw J, Mancini J, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (3): 297-312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034>.
6. Muñoz CC, Perelli SJ, Sebastián RB, Lindefeld D, et al. Disección coronaria espontánea: comunicación de 2 casos tratados quirúrgicamente. *Rev Méd Chile* 2016; 144 (2): 257-261. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200016>.
7. Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart* 2010; 96: 1119-1125. doi: [10.1136/hrt.2009.185157](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.185157).
8. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014; 129: 1695-1702. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054).
9. Ugalde PH, Yubini MC, Sanhueza MI, Rozas S, et al. Disección coronaria espontánea posterior a ejercicio: presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2015; 26: 51-6.
10. Tweet MS, Rajiv Gulati EE, Williamson TJ, Vrtiska, S, et al. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9 (4): 436-50. doi: [10.1016/j.jcmg.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.009).
11. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ* 1931; 667.
12. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 1115-1122. doi: [10.1002/ccd.25293](https://doi.org/10.1002/ccd.25293).
13. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 777. doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659).
14. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol* 2013; 29 (9): 1027-1033. doi: [10.1016/j.cjca.2012.12.018](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.12.018).
15. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534-541. doi: [10.1097/00006254-199507000-00020](https://doi.org/10.1097/00006254-199507000-00020).
16. Unal M, Kubilay A, Kosem M, Ertunc V, et al. Surgical management of spontaneous coronary artery dissection. *Tex Heart Inst J* 2008; 35 (4): 402-405.
17. Kansara P, Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: 76-80.



Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa

Asymptomatic pulmonary arteriovenous malformations in a woman with Osler-Weber-Rendu syndrome and severe anemia.

Javier Enrique Fajardo-Rivero,¹ Diego Alejandro Rangel-Rivera,² Diego Felipe Sarmiento-Villamizar,³ Julián Ricardo Zapata-Rozo,⁴ Laura Daniela Sierra-Bossa⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria es un trastorno familiar autosómico dominante con dos formas diferentes, determinado por los genes implicados (HHT1 o HHT2), que son reguladores de la angiogénesis. Se distingue por epistaxis, telangiectasias en la mucosa oral, labios y yemas de los dedos y por malformaciones arteriovenosas que predisponen a fenómenos embólicos y hemorrágicos potencialmente mortales cuando hay afectación pulmonar, hepática o cerebral. Otros hallazgos son hemorragia gastrointestinal y anemia ferropénica.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 58 años de edad, testigo de Jehová, que consultó por astenia, adinamia e hiporexia progresiva con palidez palmaroplantar asociada con lipotimia. Refirió epistaxis espontánea con antecedente familiar, tenía antecedente de anemia sin estudios. Se encontraron telangiectasias en la lengua y los miembros superiores e inferiores y anemia microcítica hipocrómica arregenerativa con perfil que confirmó feropenia; la radiografía de tórax reveló lesiones pulmonares catalogadas a partir de tomografía de tórax con contraste como malformaciones arteriovenosas, que eran asintomáticas y sin complicaciones.

CONCLUSIONES: En algunos casos no se detectan las malformaciones arteriovenosas viscerales antes de que aparezcan complicaciones, lo que implica disminución de la calidad y expectativa de vida de los pacientes. Los hallazgos clínicos en la paciente concuerdan con los reportados en la bibliografía, incluida la epistaxis como el síntoma más común.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Osler-Weber-Rendu; telangiectasia; malformaciones arteriovenosas hemorrágicas hereditarias; anemia; deficiencia de hierro.

Abstract

BACKGROUND: Weber-Osler-Rendu syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant family disorder with two different forms, these are determined by the genes involved (HHT1 or HHT2), which are regulators of angiogenesis. It is characterized by epistaxis, telangiectasias in the oral mucosa, lips and fingertips, and by arteriovenous malformations predisposing to embolic and hemorrhagic phenomena, potentially fatal when there is pulmonary, hepatic or cerebral involvement; other findings are gastrointestinal hemorrhage and iron deficiency anemia.

CLINICAL CASE: A 58-year-old female patient, Jehovah's witness, who consulted for asthenia, adynamia and progressive hyporexia with palmaroplantar pallor associated with lipotimia. She reported spontaneous epistaxis with a family history. She had history of anemia without studies, there were telangiectasias in her tongue and

¹ Internista y neumólogo, Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Santander. Profesor de cátedra, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Médico y cirujano. Residente de II año de Medicina Interna. Profesor de cátedra, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Médico y cirujano, Servicio de Neumología, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Estudiante de Medicina. Centro de Formación Científica en Neurociencias y Salud Mental, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 29 de junio 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Julián Zapata
jrzrozo@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Fajardo-Rivero JE, Rangel-Rivera DA, Sarmiento-Villamizar DF, Zapata-Rozo JR, et al. Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 128-134.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3322>



upper and lower limbs. Hypochromic microcytic anemia with regenerative profile that confirmed iron deficiency was found; through the chest radiographs lung lesions were observed and they were later cataloged, by using contrast-enhanced chest scans, as arteriovenous malformations, which were asymptomatic and did not present complications.

CONCLUSIONS: In some cases, visceral arteriovenous malformations are not detected before complications appear, which implies a decrease in the quality and life expectancy of the patients. The clinical findings in the patient agreed with those reported in the literature, including epistaxis as the most common symptom.

KEYWORDS: Weber-Osler-Rendu syndrome; Telangiectasia; Hereditary hemorrhagic arteriovenous malformations; Anemia; Iron-deficiency.

ANTECEDENTES

El síndrome de Osler-Weber-Rendu, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria, es un trastorno familiar autosómico dominante,¹ caracterizado por telangiectasias y malformaciones arteriovenosas que predisponen a la comunicación arteriovenosa, fenómenos embólicos, a hemorragia y a anemia severa.²

Su prevalencia es de un caso por cada 8000 individuos. En su patogénesis están implicados dos genes, HHT1 y HHT2, que determinan dos formas diferentes de enfermedad. La variante HHT1 surge por mutaciones en el gen endoglin, mientras que HHT2 es causado por mutaciones en el gen ALK1.³ Estos genes son reguladores positivos durante las fases de activación y resolución de la angiogénesis, participan en el desarrollo de células vasculares del músculo liso y la comunicación entre el endotelio y la mesénquima. Otro gen implicado en su origen es el Smad4. Los pacientes con mutación de este gen tienen un síndrome de traslape de síndrome de Osler-Weber-Rendu con la poliposis juvenil y tienen riesgo elevado de cáncer colorrectal.⁴

En cuanto a su clínica, 90% de los casos manifiestan síntomas y de éstos 70% los manifiesta

entre los 16 y los 40 años.⁵ El síntoma más común y temprano es la epistaxis recurrente espontánea, ocurre en más de 90% de los casos. El signo más frecuente lo representan las telangiectasias mucocutáneas. Ocurren en aproximadamente 75% de los individuos y se observan principalmente en la adolescencia. A medida que aumenta la edad pueden ir incrementando su tamaño y cantidad. Los labios, la lengua, la mucosa oral, los dedos y el lecho ungual son los sitios más comunes de afectación.²

Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de anemia severa. Se realizó una revisión de malformaciones arteriovenosas pulmonares en síndrome de Osler-Weber-Rendu.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 58 años de edad que ingresó por cuadro clínico de nueve meses de evolución que consistía en astenia, adinamia e hiporexia de carácter progresivo con palidez palmoplantar asociado con lipotimia una vez por mes, no relacionada con alguna actividad en particular. En la revisión por sistemas, la paciente manifestó episodios de epistaxis espontáneas con

frecuencia de una vez por mes desde los 40 años, que habían aumentado desde hacía 12 meses a una frecuencia de 2-3 veces por semana, de duración estimada de 20 minutos con respuesta a compresión local.

Como antecedente patológico se encontró un síndrome anémico sin estudios previos con auto-administración ocasional de eritropoyetina. Tenía antecedente familiar de epistaxis en el padre, tía materna, abuelo paterno y dos hermanos. Al ingreso al servicio de urgencias, se encontró afebril, con presión arterial de 115/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto. Al examen físico se destacó palidez mucocutánea generalizada, costras hemorrágicas en el vestíbulo nasal derecho, telangiectasias en la lengua (**Figura 1**) y en las extremidades superiores e inferiores.



Figura 1. Telangiectasias en la mucosa lingual. Palidez mucocutánea asociada con telangiectasias en la punta de la lengua.

Se realizaron estudios iniciales que destacaron anemia severa microcítica (hemoglobina: 5.0; VCM: 60.0 Fl) con trombocitosis (plaquetas: 593,000 cél/mm³) y perfil compatible con ferropenia (ferritina: 5.0 ng/mL). La función hepática, renal, tiroidea y los electrólitos eran normales. Como parte del estudio integral, se realizó radiografía de tórax que evidenció dos lesiones radioopacas de densidad homogénea y bordes regulares (**Figura 2**), por lo que se solicitó una tomografía de tórax con contraste para mejor caracterización (**Figura 3**), catalogándose finalmente como malformaciones arteriovenosas pulmonares. Teniendo en cuenta las telangiectasias, las malformaciones arteriovenosas pulmonares, el



Figura 2. Radiografía de tórax en proyección PA. Se observan dos lesiones. Imágenes nodulares de aspecto homogéneo, con bordes regulares sin enfermedad parenquimatosa adicional asociada. La primera localizada en la región paracardiaca derecha, la segunda en el lóbulo medio parahiliar. Esta última muestra aumento de opacidad en su sector central (calcificación o un vaso sanguíneo).

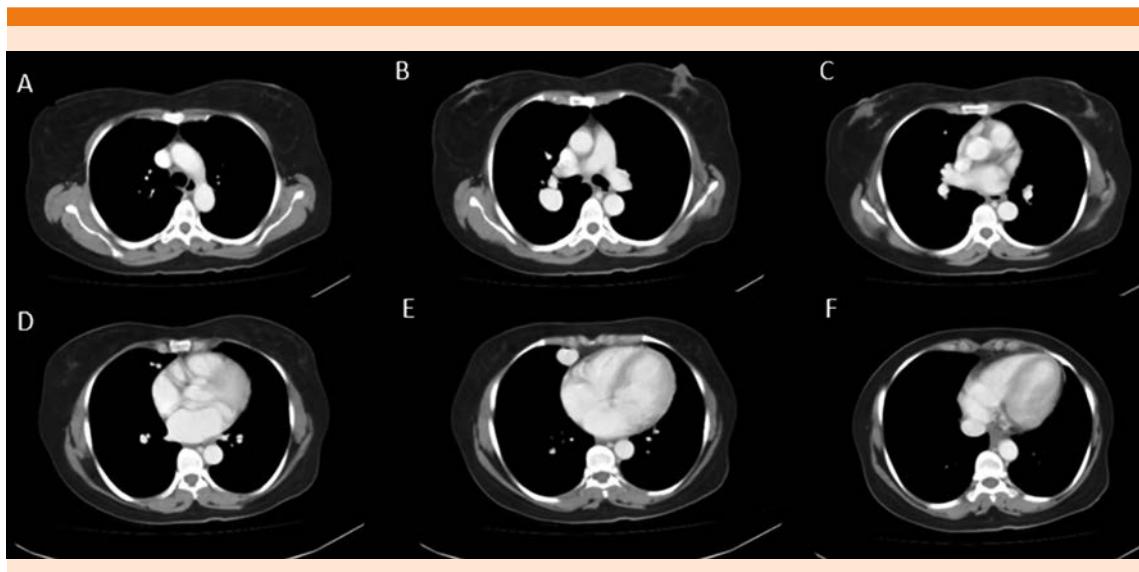


Figura 3. Tomografía de tórax con contraste, cortes transversales. Lesión de aspecto vascular localizado en el segmento posterior del lóbulo superior de 23 x 28 mm.

antecedente familiar de epistaxis de repetición y epistaxis de repetición, se estableció el diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu de acuerdo con los criterios de Curazao.

En cuanto a las malformaciones arteriovenosas pulmonares, los vasos aferentes de las dos lesiones descritas tenían diámetro mayor de 2 mm, por lo que se indicó la realización de embolización selectiva por arteriografía, pero frente a un cuadro de anemia severa, no aceptación de transfusión de glóbulos rojos por motivos religiosos (paciente testigo de Jehová) y riesgo de hemorragia durante el procedimiento, éste fue indicado posterior a la optimización de las concentraciones de hemoglobina.

Se planteó la realización de colonoscopia, pero por las mismas razones de diferimiento de embolización, se pospuso el procedimiento. Teniendo en cuenta la posibilidad de hemorragia en el tubo gastrointestinal bajo, se inició terapia de hierro parenteral en forma de sal de sacarato

para corregir la anemia. Ante la buena tolerancia a esta medicación, se dio egreso hospitalario para continuar terapia oral con 600 mg/semana, con controles por el servicio de Hematología, Neumología y Gastroenterología.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del síndrome de Osler-Weber-Rendu requiere la existencia de tres de cuatro criterios clínicos relevantes como mínimo, denominados de Curazao⁶ (**Cuadro 1**), de los que la paciente de este caso tenía tres.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son comunicaciones directas anormales entre arterias y venas pulmonares.⁷ Aproximadamente 80 a 90% de éstas corresponden al síndrome de Osler-Weber-Rendu, aunque solo 15 a 35% de los pacientes con ese síndrome tienen malformaciones arteriovenosas pulmonares.⁸ Por lo general, son múltiples, bilaterales y se ubican en los lóbulos inferiores posteriores.⁹

Cuadro 1. Criterios de Curazao

| Criterios de Curazao | Descripción |
|-------------------------------|--|
| Epistaxis | Espontánea y recurrente |
| Telangiectasias | Múltiples en regiones características: labios, cavidad bucal, dedos, nariz |
| Lesiones viscerales | Malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales |
| Antecedente familiar positivo | Pariente de primer grado con síndrome de Osler-Weber-Rendu |

Información tomada de la referencia 7.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares consisten en tres componentes anatómicos diferentes: una o más arterias de alimentación, un saco aneurismático y uno o más drenajes venosos. Aproximadamente en 80% de los casos son simples, caracterizadas por tener una o más arterias de alimentación que se origina de una arteria pulmonar segmentaria. Mientras que las malformaciones arteriovenosas pulmonares complejas tienen múltiples arterias que se originan de varias arterias segmentarias.¹⁰ Se han clasificado patrones de las malformaciones arteriovenosas pulmonares en:¹¹

- Forma subsegmental difusa: afectación de cada arteria subsegmental de al menos un lóbulo.
- Forma segmentaria difusa: afectación de cada arteria segmentaria de al menos un lóbulo.
- Forma difusa mixta segmentaria-subsegmental: combinación de afectación subsegmental y segmentarias de al menos un lóbulo.

En relación con ello, los síntomas como hipoxemia, hemoptisis y neurológicos son más frecuentes correlacionados con patrones difusos.¹² La complicación más frecuente es la ruptura que cuando ocurre se exacerbán los síntomas y hay riesgo de embolismo gaseoso. Durante el embarazo podría favorecerse su aparición debido a las alteraciones en el tono

vascular relacionado con los cambios de las concentraciones séricas de estrógeno y progesterona.¹³ Otras complicaciones son: enfermedad cerebrovascular, abscesos cerebrales, hemotórax e hipertensión pulmonar inducida por hipoxemia crónica y alto flujo sanguíneo debido a cortocircuitos intrahepáticos.¹⁴ La prevalencia de estas últimas suele ser mayor de 10%.¹⁵

Para el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas pulmonares la ecocardiografía transtorácica contrastada (sensibilidad > 97% y valor predictivo negativo de 99%)¹⁶ y la tomografía axial computada (TAC) de tórax son herramientas fundamentales para el cribado y la evaluación.¹⁷ La radiografía de tórax es una herramienta rápida y fácil usada como primera línea para detección, aunque tiene baja sensibilidad, particularmente para la detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares de diámetro pequeño.¹⁸ La TAC es la herramienta patrón de referencia para el diagnóstico, por facilidad, alta resolución anatómica, localización precisa y utilidad en planificación y seguimiento de la embolización percutánea.¹⁹

Hasta el decenio de 1970, la cirugía fue el tratamiento de referencia, incluyendo neumonectomía, lobectomía, segmentectomía, resección en cuña o ligadura vascular.²⁰ Otra medida ha sido el trasplante pulmonar, realizado en formas difusas asociadas con insuficiencia respiratoria.²¹



La emboloterapia percutánea guiada por estudios de imagen es hoy la opción terapéutica ideal en la mayoría de los casos, con lo que se evita la exposición a una cirugía mayor, los efectos de la anestesia general y la pérdida funcional del parénquima pulmonar. El objetivo de ésta es ocluir todas las arterias alimenticias de las malformaciones arteriovenosas pulmonares mediante cateterización selectiva por medio del uso de un sistema coaxial, a través de la vía percutánea femoral.¹⁴ La técnica utilizada con más frecuencia es la de anclaje²² y generalmente está indicada cuando el diámetro de la arteria alimenticia es mayor o igual a 3 mm.²²

Entre los dispositivos embólicos disponibles están: bobinas de acero con finas, bobinas de platino con fibras Nester, fibras microespirales, bobinas hidrofílicas, tapón de nitinol autoexpandible;²³ no hay diferencias significativas en resultados según el dispositivo que se utilice.²⁴ En 83% de los casos la embolización transcatéter es eficiente y duradera; no obstante, la ecocardiografía transtorácica con contraste es eficiente en 80 a 90% de los casos, esto último debido a la existencia oculta de malformaciones arteriovenosas pulmonares pequeñas que no se detectan por angiografía o TAC.²⁵ Las complicaciones inmediatas son raras e incluyen: migración del dispositivo, embolismo gaseoso, infartos pulmonares y hemoptisis.²⁶

Más de 28% de los pacientes con síndrome de Osler-Weber-Rendu son tratados con anti-trombóticos, que requieren seguimiento clínico continuo debido a que en 57.3% de los casos se exacerba la epistaxis.²⁷ Las indicaciones primarias de estos medicamentos incluyen arritmias cardíacas, tromboembolismo venoso, ataque isquémico transitorio, profilaxis posoperatoria y problemas cardíacos.²⁸ En el estudio de Martin y colaboradores se demostró que la administración de anti-trombóticos posembolización se asocia con recanalización de malformaciones

arteriovenosas pulmonares y recanalización recurrente.²⁹

CONCLUSIONES

El síndrome de Osler-Weber-Rendu es un trastorno hereditario raro cuyo diagnóstico está principalmente guiado por la existencia de epistaxis recurrente y telangiectasias nasales y en la mucosa oral y las extremidades. Las malformaciones arteriovenosas son síntomas habitualmente silenciosos y menos comunes, pero generan mayor preocupación por sus posibles complicaciones. Éstas pueden aparecer en los pulmones, el cerebro o el hígado y el tratamiento temprano es fundamental. En algunos casos no es posible detectar las malformaciones arteriovenosas antes de que aparezcan complicaciones, lo que implica disminución de la calidad y expectativa de vida de los pacientes. Para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas pulmonares, la terapia percutánea con embolismo es la opción de elección en la mayoría de los casos, con alta eficiencia y disminución de morbilidades.

REFERENCIAS

1. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2): 415-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01792.x.
2. Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, Testa NF, et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT): descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av Odonotoestomatol* 2005; 21 (6): 297-303.
3. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet* 1994; 6:197-204. doi: 10.1038/ng0294-197.
4. Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, Gammon A, et al. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med*. 2014; 16 (8): 588-93. doi: 10.1038/gim.2014.5.
5. McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. 2000 Jun 26 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*®

- [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>.
6. Shovlin CL, Gutmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 2000; 91 (1):66-7. doi. 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p.
 7. Kjeldsen A, Oxhoj H, Andersen P, Green A, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). J Intern Med 2000; 248: 255-62. doi. 10.1046/j.1365-2796.2000.00725.x.
 8. Burke CM, Safai C, Nelson DP, Raffin TA. Pulmonary arteriovenous malformations: a critical update. Am Rev Respir Dis 1986; 134 (2): 334-9. doi. 10.1164/arrd.1986.134.2.334.
 9. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Br J Haematol 2015; 171 (4): 443-52. <https://doi.org/10.1111/bjh.13606>.
 10. Pelage JP, Lagrange C, Chinet T, El Hajjam M, et al. Embolization of localized pulmonary arteriovenous malformations in adults. J Radiol 2007; 88: 367-76. doi. 10.1016/s0221-0363(07)89833-7.
 11. Lacombe P, Lagrange C, Beauchet A, El Hajjam M, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. Chest 2009; 135 (4): 1031-7. doi. 10.1378/chest.08-1794.
 12. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. Chest 2000; 117 (1): 31-8. doi. 10.1378/chest.117.1.31.
 13. Gammon RB, Miksa AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. Chest 1990; 98 (6): 1522-4. doi. 10.1378/chest.98.6.1522.
 14. Hatzidakis AA, Gogas C, Papanikolaou N, Samonakis D, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Eur Radiol 2002; 12 (3): 51-5. doi. 10.1007/s00330-001-1302-1.
 15. Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, Semino L, et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Genet Med 2006; 8 (3): 183-90. doi. 10.1097/01.gim.0000204463.77319.1c.
 16. Van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. Eur Respir J 2009; 33 (1): 85-91. doi. 10.1183/09031936.00049008.
 17. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1): S32-42. doi. 10.1016/j.jacc.2009.04.015.
 18. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. Thorax 1999; 54 (8): 714-29. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.8.714>.
 19. Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, Wattinne L. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. Radiology 1994; 191 (3): 657-64. doi. 10.1148/radiology.191.3.8184042.
 20. Swischuk JL, Castaneda F, Smouse HB, Fox PF, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations. Semin Intervent Radiol 2000; 17: 171-84. doi. 10.1055/s-2000-9444.
 21. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY, Pietri P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: lung transplantation as a therapeutic option. Eur Respir J 1999; 14 (6): 1425-8. doi. 10.1183/09031936.99.14614259.
 22. Serra MM, Ferreyro BL, Peralta O, Levy-Yeyati E, et al. Huge pulmonary arteriovenous malformation, venous thromboembolism and anticoagulation treatment in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Intern Med 2015; 54 (21): 2745-8. doi. 10.2169/internalmedicine.54.4540.
 23. White Jr RI. Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? Tech Vasc Interv Radiol. 2007; 10 (4): 283-90. doi. 10.1053/j.tvir.2008.03.007.
 24. Babaker M, Breault S, Beigelman C, Lazor R, et al. Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14151. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14151>.
 25. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol 2006; 17 (1): 35-44; quiz 45. doi. 10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6.
 26. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. Diagn Interv Imaging 2013; 94 (9): 835-48. doi. 10.1016/j.diii.2013.03.014.
 27. Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2013; 368 (9): 876-8. doi. 10.1056/NEJMc1213554.
 28. Edwards CP, Shehata N, Faughnan ME. Hereditary hemorrhagic telangiectasia patients can tolerate anticoagulation. Ann Hematol 2012; 91 (12): 1959-68. doi. 10.1007/s00277-012-1553-8.
 29. Martin JL, Faughnan ME, Prabhudesai V. Antithrombotic use predicts recanalization of embolized pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Can Assoc Radiol J 2017; 68 (4): 463-467. doi. 10.1016/j.carj.2017.05.001.



Hepatitis por virus de Epstein-Barr

Hepatitis due to Epstein-Barr virus.

Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya,¹ José David Izaguirre,² Eduardo Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: Las hepatitis virales por virus no hepatotropos son frecuentes, entre los agentes causales están el dengue, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, que puede causar hepatitis colestásica.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 28 años, casada, procedente de Estados Unidos, residía desde hacía 6 meses en Honduras; ingresó el 2 de octubre de 2017 por padecer durante 6 días fiebre diaria, intermitente, 38 a 40°C, escalofríos, mialgias, hiporexia, vómitos, diarrea, dolor en el epigastrio; durante su estancia hospitalaria continuó con episodios febriles diarios, intermitentes, con ictericia. Egresó cinco días después aún icterica, afebril. El 9 de octubre de 2017 inició con erupción cutánea generalizada, tos seca, odinofagia y amígdalas hipertróficas con exudado blanquecino, los síntomas duraron cuatro días, manifestó nuevamente fiebre, recibió manejo sintomático, con alivio total de los síntomas el 15 de octubre, con hemograma, bilirrubinas y transaminasas normales.

CONCLUSIONES: La infección por virus de Epstein-Barr es una afección frecuente en personas jóvenes, que se distingue por fiebre, adenopatías, exudado en amígdalas y linfocitosis atípica, la afectación hepática ocurre en 80% de los casos, con 5% de casos con ictericia. En pacientes jóvenes con cuadro de hepatitis viral debe considerarse diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis viral; virus de Epstein-Barr; ictericia.

Abstract

BACKGROUND: Viral hepatitis due to non-hepatotropic viruses are frequent, among the causative agents are dengue, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, which can cause cholestatic hepatitis.

CLINICAL CASE: A 28-year-old female patient, married, from the US, she lived in Honduras since 6 months ago; she was admitted on 2/10/2017 for 6 days of daily, intermittent fever, 38 to 40°C, chills, myalgias, hyporexia, vomiting, diarrhea, and pain in the epigastrium; during her hospital stay daily, intermittent febrile episodes continued with jaundice. Patient was discharged five days later, still icteric, afebrile. On 9/10/2017, generalized skin rash, dry cough, odynophagia and hypertrophic tonsils with whitish exudate began, the symptoms lasted 4 days; patient again presented fever and received symptomatic management, with total resolution of symptoms on 10/15/2017, with hemogram, bilirubins and normal transaminases.

CONCLUSIONS: Epstein-Barr virus infection is a frequent condition in young people, characterized by fever, lymphadenopathy, exudate in tonsils and atypical lymphocytosis, liver involvement occurs in 80% of cases, and with 5% of cases with jaundice. In young patients with viral hepatitis, it should be considered a differential diagnosis.

KEYWORDS: Viral hepatitis; Epstein-Barr virus; Jaundice.

¹ Internista, Docente Universidad Católica de Honduras, Honduras.

² Internista.

³ Médico general.

Hospimed, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: 30 de junio 2019

Aceptado: 11 de diciembre 2019

Correspondencia

Ramón Yefrin Maradiaga Montoya
yefrin1@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Maradiaga-Montoya RY, Izaguirre JD, Sánchez E. Hepatitis por virus de Epstein-Barr. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 135-139.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3323>

ANTECEDENTES

El virus de Epstein-Barr es un virus ADN, de la familia de *Herpeviridae*, especie *Herpes virus humani* tipo 4, de ubicación mundial, con prevalencia de más de 90% en países en vías de desarrollo; se transmite de persona a persona por contacto con la saliva durante el beso, sangre, contacto sexual, trasplantes o la vía perinatal.^{1,2}

Una vez que entra en contacto con el epitelio de la vía aérea superior, la infección es productiva, con elaboración de nuevos viriones infectantes, luego invade los linfocitos B, estos linfocitos infectados migran a los ganglios linfáticos, la sangre periférica y otras mucosas, en ellos el genoma vírico tiende a mantenerse en latencia, sin producción de nuevos virus y adquieren una nueva característica: la capacidad de multiplicarse indefinidamente, por lo que se dice que son inmortalizados. Además, infecta las células epiteliales, las células *natural killer*, los macrófagos, los monocitos y los miocitos.^{3,4}

El ciclo de vida del virus de Epstein-Barr tiene dos fases: una de latencia y una lítica. La fase lítica se da en la infección primaria, hay replicación viral activa, se estimulan los linfocitos T citotóxicos y se destruyen las células infectadas liberando el virus; seguida de la fase de latencia donde persiste la replicación viral, el virus expresa solo un número limitado de genes necesarios para el mantenimiento del genoma viral (como un episoma en el núcleo) y evasión del sistema inmunitario del huésped, y cuando se ve afectada la inmunidad celular puede tener episodios de reactivación y nuevamente desarrollar la fase lítica.^{3,5}

En términos clínicos, la infección primaria en niños suele ser asintomática, en jóvenes y adultos se manifiesta como mononucleosis infecciosa (MNI), causando linfadenopatías, odinofagia, fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, erupción

cutánea. Por lo general, está precedida de un síndrome gripal. La fiebre es muy alta (40°C) y puede durar, incluso, dos semanas; la erupción cutánea puede ser macular, petequial, urticaria y aparece en menos de 5% de los casos, pero la administración de amoxicilina o ampicilina puede desencadenarla en 90 a 100% de los casos.^{1,6}

En los estudios de laboratorio hay linfocitosis con linfocitos atípicos, debido a la respuesta de los linfocitos T CD8, la trombocitopenia leve es frecuente, y algunas veces puede haber anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos fríos o anemia aplásica. En más de 90% de los casos la MNI cursa con una elevación leve y de alivio espontáneo de las transaminasas. Al inicio la elevación suele ser transitoria y leve (dos a tres veces arriba del valor normal), pocas veces los pacientes tienen elevaciones más importantes (5 a 10 veces arriba del valor normal), con ictericia solo en 5% de los casos. También se han reportado casos de hepatitis fulminante que amerita trasplante hepático.^{7,8}

El diagnóstico suele confirmarse con la existencia al inicio de anticuerpos heterófilos, que son inespecíficos, se confirma con la existencia de anticuerpos IgM contra la cápside del virus (VCA), los IgG anti-VCA se producen del día 4 al 7 y persisten para toda la vida, posteriormente se van desarrollando anticuerpos contra el núcleo EBNA (antígeno nuclear Epstein-Barr).^{4,9}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años, casada, procedente de Estados Unidos; reside desde hacía 6 meses en Honduras; ingreso el 2 de octubre de 2017 a hospital privado en Tegucigalpa, Honduras, por padecer seis días de fiebre diaria, intermitente, de 38 a 40°C, escalofríos, mialgias, e hiporexia; el día del ingreso tuvo 5 episodios de vómito y 2 episodios de diarrea, pastosa, amarillenta, acompañada de dolor en el epigastrio; al exa-

men físico del ingreso tenía presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 60/minuto, temperatura 37°C, mucosa oral seca, el resto del examen físico no mostró alteraciones. Durante su estancia hospitalaria la paciente continuó con episodios febriles diarios, intermitentes, sin predominio de horario, sin vómitos ni diarrea, que solo ocurrieron el día del ingreso, e inició con ictericia al segundo día de hospitalización, primero en las escleras y luego en la piel. El manejo inicial fue con acetaminofén, probióticos, antieméticos e hidratación parenteral. Egreso cinco días después aún icterica, ya sin fiebre, en mejor estado general. El 9 de octubre de 2017 inició con erupción cutánea, maculopapular, pruriginosa, generalizada (**Figura 1**) acompañada de tos seca, odinofagia y amígdalas hipertróficas con exudado blanquecino, los síntomas duraron cuatro días y nuevamente manifestó fiebre en dos ocasiones; recibió manejo sintomático con alivio total de los síntomas el 15 de octubre de 2017. Los estudios de laboratorio y de imagen mostraron al ingreso: hemoglobina 11.5 g/dL, hematocrito 32.91%, leucocitos 6800/mm³, neutrófilos 34-6%, con linfocitosis de 53.5% y trombocitopenia 117,000/mm³ plaquetas; el estudio general de heces mostró escasos leucocitos, el general de orina sin alteraciones y el ultrasonido de abdomen total con leve hepatosplenomegalia.

El 3 de octubre de 2017 se obtuvo AST (TGO) 605 U/l, ALT (TGP) 551 U/L, IgM e IgG de dengue negativos; en el hemograma persistía la linfocitosis y leve trombocitopenia; el 4 de octubre de 2017 se obtuvieron antígenos febris de Welch-Stuart negativos, bilirrubina total de 3.27 mg/dL, bilirrubina directa de 1.68 mg/dL. El 6 de octubre se estudiaron anticuerpos contra hepatitis A y B que resultaron negativos; hemograma aún con linfocitosis y trombocitopenia, pero las plaquetas en ascenso, con AST y ALT en descenso y discreta elevación de bilirrubinas. El 11 de octubre se envía IgG VCA Epstein-Barr que fue negativo,



Figura 1. Erupción cutánea maculopapular pruriginosa.

e IgM VCA positivo, aún con ictericia. Un mes después se reevaluó con AST (TGO) 29.11 U/L, ALT (TGP) 51.57 U/L; bilirrubinas normales, plaquetas normales y leve linfocitosis. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

La paciente del caso comunicado era una paciente con fiebre, síntomas generales e ictericia, con elevación de transaminasas, que es común en la primoinfección por virus de Epstein-Barr, pero la manifestación de hepatitis y sobre todo

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

| | 2/10/17 | 3/10/17 | 4/10/17 | 6/10/17 | 11/10/17 | 10/11/17 |
|--------------------------------|---------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| Leucocitos (/mm ³) | 6880 | 9430 | | 11,650 | | 7380 |
| Linfocitos (%) | 53.5 | 26 | | 70.7 | | 56.2 |
| Neutrófilos (%) | 34.6 | 65 | | 16 | | 33.7 |
| Plaquetas (/mm ³) | 117,000 | 120,000 | | 126,00 | | 248,000 |
| Hemoglobina (g/dL) | 11.5 | 11.6 | | | | |
| Hematórito (%) | 32.91 | 34.7 | | | | |
| TGO/ALT (U/L) | | 634.0 | | 335 | 246 | 29.22 |
| TGP/AST | | 590.3 | | 434 | 385 | 51.57 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | | | 3.27 | 3.51 | 4.24 | 0.74 |
| Bilirrubina directa (mg/dL) | | | 1.68 | 1.84 | 4.03 | |
| Bilirrubina indirecta (mg/dL) | | | 1.59 | 1.67 | | |
| IgM e IgG dengue | | Negativo | | Negativo | | |
| IgM VCA Epstein-Barr | | | | | Positivo | |
| IgG VAC Epstein-Barr | | | | | Negativo | |
| Hepatitis A y B | | | Negativos | | | |

con ictericia es poco frecuente, en apenas 5% de los casos; este caso inició con cuadro de hepatitis viral, sin mononucleosis infecciosa, que es menos frecuente, pero hay reporte de casos.¹⁰

En este caso la duración de la fiebre fue de 10 días, que es el promedio en esta enfermedad, pudiendo durar hasta 14 días. La elevación de AST/ALT y bilirrubinas puede durar hasta tres a cuatro semanas, nuestra paciente se normalizó en un mes; el mecanismo de hepatitis en la infección por virus de Epstein-Barr es incierto, se ha visto infiltrado difuso presinusal por linfocitos CD8, también puede haber células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, necrosis hepatocelular y aparición de células de Küpffer, esto causa colestasis, lo que puede causar ictericia.^{4,7}

La trombocitopenia es leve, como en nuestro caso, quien tenía valores entre 117,000 y 126,000 plaquetas y está presente en cerca de 50% de los casos, la linfocitosis con predominio de linfocitos atípicos es frecuente.¹

Como diagnósticos diferenciales de cuadro febril e ictericia, en Honduras, al ser un país tropical, se sospecha dengue, salmonelosis y hepatitis A como posibilidades diagnósticas iniciales, sobre todo porque la paciente tuvo trombocitopenia y un día diarrea; nuestro caso tuvo 2 serologías negativas por dengue, lo que descartaba esta enfermedad, y serología por hepatitis A negativa; lo que ayudó a orientar al diagnóstico fue la aparición de amigdalitis y el exantema, más linfocitosis, todo compatible con infección por virus de Epstein-Barr.

El manejo de la hepatitis por virus de Epstein-Barr es sintomático, rara vez llega a complicarse, la administración de antivirales no ha comprobado mejoría clínica. El papel de los corticoesteroides en infecciones por virus de Epstein-Barr se ha reservado en casos de obstrucción incipiente de la vía aérea, anemia hemolítica aguda, afectación cardiaca grave o enfermedad neurológica.¹¹

En casos aislados de hepatitis grave con insuficiencia hepática aguda se han prescrito



esteroides sistémicos de forma anecdótica en algunos reportes de caso. Con respecto a los antivirales como el ganciclovir, no existe evidencia clínica que soporte su administración en casos de insuficiencia hepática fulminante por virus de Epstein-Barr.¹¹

En nuestro paciente no hubo datos de insuficiencia hepática ni daño grave extrahepático, por lo que no hubo necesidad de terapia antiviral o de esteroides.

CONCLUSIONES

La infección por virus de Epstein-Barr es una afección frecuente en personas jóvenes, que se distingue por fiebre, adenopatías, exudado en amígdalas y linfocitosis atípica, la afectación hepática ocurre en 80% de los casos y 5% con ictericia. En pacientes jóvenes con cuadro de hepatitis viral debe considerarse diagnóstico diferencial; su tratamiento es sintomático, pero, en casos aislados, puede causar manifestaciones extrahepáticas graves.

REFERENCIAS

1. Johannsen E, Kaye K. Esptein Barr virus. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7a ed. Infectología de Mendells. Philadelphia: Elsevier; 2010: 1989-2005.
2. Medina-Ortega AP, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. Iatreia. 2017; 30 (2): 131-145. doi. 10.17533/udea.iatreia.v30n2a03.
3. Sangueza M, Sandoval E. Epstein-Barr virus and skin. An Bras Dermatol 2018; 93 (6): 786-799. doi. 10.1590/abd1806-4841.20187021.
4. Hernández S, Aguilar C, Lizardi J. Hepatitis por Epstein Barr: reporte de caso. Medica Sur 2005; 12 (3): 177-179.
5. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus. Molecules 2019; 24 (5): 997. doi. 10.3390/molecules24050997.
6. Barreales M, Pérez M, Meizoso T, Garrido M, et al. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica. An Med Interna (Madrid) 2006; 23 (10): 483-486.
7. Shula S, Lamps L. Epstein-Barr virus hepatitis: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2018; 142 (10): 1191-1195. doi. 10.5858/arpa.2018-0208-RA.
8. Ontanilla G, Praena J, Giráldez Á, Cordero E, et al. Severe acute hepatitis and cold agglutinin-related hemolytic anemia secondary to prime infection with Epstein-Barr virus. Rev Esp Enferm Dig 2017; 109 (5): 388-391. http://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4072/2015.
9. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: a case report. J Med Case Reports 2016; 10 (1): 75. doi. 10.1186/s13256-016-0859-x.
10. Moniri A, et al. Acute Epstein-Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2017; 10 (2): 147-149.
11. Viviani P, Salas C, Roque J. Falla hepática fulminante por virus Epstein Barr. Rol de los corticoides. Caso clínico. Rev Chil Pediatr 2013; 84 (3): 313-317. http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000300010.



Sarcoidosis gástrica

Gastric sarcoidosis.

Noel Roig-Marín,¹ Pablo Roig-Rico,¹ Paloma Chazarra-Pérez,¹ Jorge Calbo-Maiques,² María José Mayol-Belda,³ Antonio Martínez-Egea,⁴ José Miguel Seguí-Ripoll¹

Resumen

ANTECEDENTES: La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen desconocido, caracterizada por granulomas no caseificantes. La afectación gastrointestinal sintomática de la sarcoidosis es poco frecuente y ocurre en menos de 1% de los casos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 47 años con cuadro constitucional con astenia, anorexia y pérdida de peso de nueve meses de evolución, acompañado en las últimas semanas de náuseas y vómitos. A la exploración destacaban adenopatías laterocervicales bilaterales, axilares e inguinales de pequeño tamaño, blandas, no adheridas y lesiones folículo-nodulares en los miembros inferiores. La esofagogastroduodenoscopia reveló hallazgos compatibles con pangastritis de predominio antral y la anatomía patológica reveló una gastritis crónica severa granulomatosa compatible con afectación gástrica por sarcoidosis. Se inició tratamiento con deflazacort a dosis de 30 mg/día con mejoría clínica a las dos semanas.

CONCLUSIONES: La sarcoidosis gastrointestinal es una forma poco frecuente de sarcoidosis extrapulmonar. El cáncer gástrico se ha asociado con la sarcoidosis gástrica. El papel principal diagnóstico lo desempeña la evidencia histológica de granulomas no caseificantes en la biopsia de la mucosa gástrica. El tratamiento médico consiste principalmente en terapia inmunosupresora. Los inhibidores de la bomba de protones pueden aliviar parcialmente los síntomas de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sarcoidosis; granulomas no caseificantes; mucosa gástrica.

Abstract

BACKGROUND: Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown origin, characterized by noncaseating granulomas. Symptomatic gastrointestinal involvement of sarcoidosis is rare and occurs in less than 1% of cases.

CLINICAL CASE: A 47-year-old female patient with asthenia, anorexia and weight loss of 9 months of evolution, accompanied in the last weeks of nausea and vomiting. The examination revealed bilateral laterocervical, axillary and inguinal adenopathies of small size, soft, non-adherent, and folliculo-nodular lesions in the lower limbs. Gastroscopy was compatible with antral-predominant pangastritis, and the pathological anatomy revealed severe chronic granulomatous gastritis compatible with gastric involvement due to sarcoidosis. Treatment was started with deflazacort at a dose of 30 mg/day, with clinical improvement at two weeks.

CONCLUSIONS: Gastrointestinal sarcoidosis is a rare form of extrapulmonary sarcoidosis. Gastric cancer has been associated with gastric sarcoidosis. The main diagnostic role is played by histological evidence of non-caseating granulomas in the biopsy of the gastric mucosa. Medical treatment consists mainly of immunosuppressive therapy. Proton pump inhibitors can partially relieve the clinical symptoms of these patients.

KEYWORDS: Sarcoidosis; Non-caseating granulomas; Gastric mucosa.

¹ Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

² Servicio de Radiología.

³ Servicio de Anatomía Patológica.

⁴ Servicio de Medicina Digestiva Hospital Universitario de San Juan de Alicante, España.

Recibido: 7 de julio 2019

Aceptado: 14 de febrero 2020

Correspondencia

Noel Roig Marín
noel.roig@goumh.umh.es

Este artículo debe citarse como: Roig-Marín N, Roig-Rico P, Chazarra-Pérez P, Calbo-Maiques J, et al. Sarcoidosis gástrica. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 140-143.

[https://doi.org/10.24245/mim.](https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3348)

v37i1.3348

ANTECEDENTES

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen desconocido, caracterizada por granulomas no caseificantes.¹ La afectación gastrointestinal sintomática de la sarcoidosis aislada es poco frecuente; su forma aislada se ha descrito con incidencia menor de 1% de los casos y sistémica en un porcentaje cercano a 10%.^{1,2,3} Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, vómitos, hematemesis, melena y pérdida de peso, aunque a menudo es asintomática.^{1,4,5}

La afectación extrapulmonar de la sarcoidosis es relativamente importante, pues afecta al pronóstico y elección del tratamiento.² Dentro de la sarcoidosis gastrointestinal existe mayor predominio por la afectación gástrica (78%), mientras que localizaciones como el esófago (9%) o el duodeno (9%) tienen menor frecuencia de afectación.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 47 años con cuadro constitucional con astenia, anorexia y pérdida de peso de nueve meses de evolución, acompañado en las últimas semanas de náuseas y vómitos. A la exploración destacaban adenopatías laterocervicales bilaterales, axilares e inguinales de pequeño tamaño, blandas, no adheridas y lesiones folículo-nodulares en los miembros inferiores.

El análisis de sangre reveló: 3400 leucocitos con 10% de eosinófilos, hemoglobina de 12 g/dL, calcio 10.40 mg/d, AST 31 mm/L, ALT 27 mm/L, GGT 45 U/L, fosfatasa alcalina 143 U/L, PCR 0.71 mg/dL y VSG 106 mm. La tomografía axial computada cérvico-toraco-abdominal reveló múltiples adenopatías de apariencia patológica con centro hipodenso laterocervicales, supraclaviculares, axilares, mesentéricas, retro-

peritoneales e iliacas (**Figura 1**) sin hallazgos de afección pulmonar. Se realizó biopsia y en la anatomía patológica se observaron granulomas epitelioides confluentes, se identificó necrosis fibrinoide y cuerpos de Schauman. Las tinciones de Ziehl-Neelsen, Mantoux y serologías frente a VIH, CMV, VEB, Brucella, Leishmania y sífilis fueron negativas. Ante la sospecha de sarcoidosis se solicitó examen de enzima convertidora de angiotensina (ECA) con valores elevados, 112 U/L (valores normales: 8-55 U/L). La esofagogastroduodenoscopia fue compatible con pangastritis de predominio antral y la anatomía patológica reveló una gastritis crónica severa granulomatosa compatible con afectación gástrica por sarcoidosis (**Figura 2**). Se inició tratamiento con deflazacort a dosis de 30 mg/día con mejoría clínica a las dos semanas.

DISCUSIÓN

En más de 90% de todos los casos la afectación pulmonar es el sitio más frecuente de manifestación de sarcoidosis.⁷

La sarcoidosis gastrointestinal es una forma rara de sarcoidosis extrapulmonar. La mayoría de



Figura 1. A. Adenopatías mesentéricas. B. Adenopatías retroperitoneales.

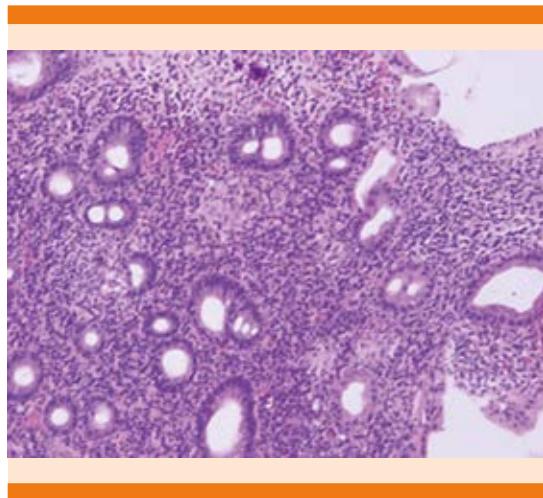


Figura 2. Imagen histopatológica con gastritis crónica severa granulomatosa compatible con sarcoidosis.

estos casos están representados por afectación gástrica.⁸ Se ha descrito que la sarcoidosis gástrica aislada existe y puede ser la manifestación inicial de la sarcoidosis.⁹ Además, es destacable que el cáncer gástrico se ha asociado con la sarcoidosis gástrica.¹⁰

A pesar de su manifestación infrecuente, la sarcoidosis gastrointestinal puede tener un efecto clínico significativo según el órgano afectado, por lo que se justifica el diagnóstico temprano.⁷

En pacientes con sarcoidosis gástrica la manifestación radiológica puede ser normal, aunque podemos encontrar nodularidad mucosa y apariencia de linitis gástrica.^{2,4,5} Un estudio endoscópico puede revelar un estrechamiento de la mitad distal del estómago, con úlceras prepilóricas o erosión y atrofia; los pliegues gástricos engrosados pueden mostrar manifestaciones difusas e irregulares, que se asemejan a un pavimento de adoquines (*cobblestone pavement*).³ El papel principal diagnóstico lo desempeña la evidencia histológica por granulomas no caseificantes en la biopsia de la mucosa gástrica.^{2,4,5} Debemos descartar otras causas

de gastritis granulomatosa, como reacciones a cuerpo extraño, tuberculosis, histoplasmosis, enfermedad de Crohn, gastritis granulomatosas idiopáticas, determinadas vasculitis, linfoma, carcinoma, enfermedad de Whipple e infección por *Helicobacter pylori*.^{2,4,5}

En cuanto al tratamiento médico, éste consiste principalmente en terapia inmunosupresora, con mayor frecuencia con corticoesteroides como el primer tratamiento de elección.⁷ No obstante, el papel de los corticoesteroides en el tratamiento no está claro y la decisión de prescribirlos se basa en la extensión y severidad de la enfermedad. En algunas series se ha observado que en 66% de los pacientes los síntomas desaparecen tras el tratamiento con corticoesteroides.^{4,5} La dosis y la duración de la terapia aún no están bien establecidas.⁷ Los inhibidores de la bomba de protones pueden aliviar parcialmente la clínica de estos pacientes. En casos de estenosis pilórica o hemorragia gastrointestinal puede ser necesaria la cirugía.^{2,5}

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente motivo de este artículo.

REFERENCIAS

- Leeds JS, McAlindon ME, Lorenz E, Dube AK, et al. Gastric sarcoidosis mimicking bowel syndrome—cause not association? World J Gastroenterol 2006; 12: 4754-56. doi. 10.3748/wjg.v12.i29.4754.
- Hanta I, Kuleci S, Kocabas A, Öksüz M, et al. Gastric sarcoidosis: A case report. Turk Resp J 2004; 5: 40-2.
- Maev IV, Andreev DN, Kucheravy IA. Gastric sarcoidosis. Klinicheskai meditsina 2014; 92 (11): 18-22.
- Ungprasert P, Kue-A-Pai P, Srivali N, Cheungpasitporn W, et al. A rare case of symptomatic gastric sarcoidosis. QJM 2013; 106: 569-70. doi. 10.1093/qjmed/hct067.
- Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, et al. Upper gastrointestinal sarcoidosis: report of three cases. Intern Med 2012; 51: 1689-1694. doi. 10.2169/internalmedicine.51.7367.
- Ghrenassia E, Mekinian A, Chapelon-Albric C, Levy P, et al. Digestive-tract sarcoidosis. Medicine 2016; 95 (29): e4279. doi. 10.1097/MD.0000000000004279.



7. Thermann P, Dollinger M. Extrapulmonale sarkoidose: Befall des Gastrointestinaltraktes – Fallbericht und Literaturrecherche. Zeitschrift Für Gastroenterologie 2019; 54 (03): 238-44. doi. 10.1055/s-0041-110810.
8. Vanderhulst J. Gastric sarcoidosis: rare presentation of a rare disease. Acta Clinica Belgica 2014; 70 (1): 58-60. doi. 10.1179/2295333714Y.0000000073.
9. Patel R, Winter R, Chan W, Sparks J. Isolated gastric sarcoidosis: a rare entity. BMJ Case Reports 2017; bcr-2017-219682. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-219682>.
10. Matsubara T, Hirahara N, Hyakudomi R, Fujii Y, et al. Early gastric cancer associated with gastric sarcoidosis. Int Surg 2015; 100 (5): 949-53. doi. 10.9738/INTSURG-D-15-00028.

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.



Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Allergic bronchopulmonary aspergillosis.

Rodrigo Collado-Chagoya,¹ Javier Hernández-Romero,² Rubén Cruz-Pantoja,¹ Andrea Velasco-Medina,¹ Guillermo Velázquez-Samano,¹ Daniel Castillo-Castillo,³ Jessica Rosales-Pérez³

Resumen

ANTECEDENTES: La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad resultante de una reacción de hipersensibilidad al hongo *Aspergillus* al invadir la vía aérea. Se caracteriza clínicamente por disnea, sibilancias, fiebre, malestar general y expectoración de color marrón o negro, y por la mala respuesta clínica al tratamiento habitual prescrito para tratar las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. La aspergilosis se considera la cuarta enfermedad micótica en importancia en México; sin embargo, se desconoce el papel de la misma en pacientes asmáticos en nuestro país.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 60 años, trabajadora de la salud, con un cuadro de asma de difícil control y crisis asmática severa; se demostró el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica y su posterior tratamiento.

CONCLUSIONES: La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad de difícil diagnóstico en pacientes atópicos, inmunosuprimidos o con fibrosis quística que deberán sospechar todos los médicos tratantes de pacientes que no respondan a tratamiento habitual.

PALABRAS CLAVE: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; eosinofilia; asma; pruebas cutáneas.

Abstract

BACKGROUND: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a disease resulting from a hypersensitivity reaction to the *Aspergillus* fungus by invading the airway. It is characterized clinically by dyspnea, wheezing, fever, malaise and brown or black expectoration, and by poor clinical response to the usual treatment prescribed to treat exacerbations in patients with chronic lung disease. Aspergillosis is considered the fourth most important fungal disease in Mexico; however, its role in asthmatic patients in our country is unknown.

CLINICAL CASE: A 60-year-old female patient, a health worker, with asthma of difficult control and a severe asthma attack; the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and its subsequent treatment were demonstrated.

CONCLUSIONS: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a disease difficult to diagnose in atopic, immunosuppressed or cystic fibrosis patients that all physicians treating patients who do not respond to standard treatment should suspect.

KEYWORDS: Allergic bronchopulmonary aspergillosis; Eosinophilia; Asthma; Skin tests.

¹Departamento de Inmunología Clínica y Alergia.

²Departamento de Neumología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

³Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 12 de julio 2019

Aceptado: 18 de febrero 2020

Correspondencia

Rodrigo Collado Chagoya
rodnova87@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Cruz-Pantoja R, Velasco-Medina A, et al. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 144-151.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3359>



ANTECEDENTES

Se denomina *Aspergillus* a una especie de hongos omnipresentes formadora de esporas, descrita por primera vez en 1729 por Micheli y se denominó *Aspergillus* ante el parecido de su cabeza conidial al *aspergillum* (instrumento religioso para dispersar agua bendita). Existen cerca de 900 especies diferentes de *Aspergillus*, pero son tres las que comúnmente afectan a la especie humana: *Aspergillus fumigatus* (85%), *Aspergillus flavus* (5-10%) y *Aspergillus niger* (2-3%). La aspergilosis puede causar una gran variedad de manifestaciones clínicas divididas en tres principales entidades: aspergilosis alérgica, colonización saprofítica y aspergilosis invasiva.^{1,2} **Cuadro 1**

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Es la manifestación de aspergilosis alérgica más frecuente en todo el mundo, siendo resultado de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del hongo *Aspergillus* descrita por Hinson y su

grupo. El primer caso comunicado en México fue en 1951 por González Ochoa.³

La prevalencia verdadera de aspergilosis broncopulmonar alérgica se desconoce debido a la ausencia de marcadores diagnósticos y los cambios en criterios diagnósticos; sin embargo, se ha comunicado cercana a 2.5% en cinco estudios prospectivos en pacientes asmáticos, llegando hasta 7-14% en asma dependiente de esteroides y de 2-15% en fibrosis quística. La prevalencia de sensibilización a *Aspergillus* en pacientes asmáticos otorgada por la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM) varía de 5.5 a 38.5%. Los principales factores de riesgo de sensibilización y de aspergilosis broncopulmonar alérgica son la susceptibilidad genética mediante la expresión de genotipos HLA DR2 y DR5 en pacientes asmáticos y la expresión de polimorfismos en la proteína surfactante A2, concentraciones elevadas de lectina de unión al manano en pacientes con fibrosis quística, mientras que la expresión del genotipo HLA DRQ2 implica un factor protector contra la enfermedad.⁴⁻⁷

Fisiopatología

La fisiopatología en aspergilosis broncopulmonar alérgica es compleja, en un huésped atópico, la persistencia de inhalación de esporas de *Aspergillus* (2.3 µm) les permite alcanzar el alvéolo y posterior a germinar pueden generar dos diferentes tipos de respuestas: a) una reacción tipo asma a la exposición transitoria de alta intensidad a las esporas de *Aspergillus* con una reacción de hipersensibilidad tipo 1 mediada por IgE y una inflamación eosinofílica y b) una reacción asmática a los hongos de *Aspergillus* colonizados en las vías respiratorias que resulta en inflamación mixta (eosinofílica y neutrofílica) y la activación mediada por IgG e IgE que resulta en un fenómeno de inflamación local derivando en mayor producción de moco, hiperreactividad de las vías

Cuadro 1. Trastornos respiratorios asociados con aspergilosis

| I. Afección de las vías respiratorias superiores | |
|--|---|
| 1. | Aspergilosis alérgica |
| | • sinusitis alérgica por <i>Aspergillus</i> (aas) |
| 2. | Colonización saprofítica |
| | • bolas fúngicas sinusales |
| 3. | Enfermedades invasivas |
| | • sinusitis granulomatosa invasiva |
| | • sinusitis invasiva aguda fulminante |
| | • sinusitis invasiva crónica |
| II. Afección de las vías respiratorias inferiores | |
| 1. | Aspergilosis alérgica |
| | • asma inducida por <i>Aspergillus</i> (aia) |
| | • aspergilosis broncopulmonar alérgica (abpa) |
| | • neumonitis por hipersensibilidad |
| 2. | Colonización saprofítica |
| | • aspergiloma simple o complejo (aspergilosis pulmonar crónica cavitaria) |
| 3. | Enfermedades invasivas |
| | • aspergilosis pulmonar invasiva |

respiratorias y, en última instancia secundario a las sustancias proteolíticas liberadas por los antígenos del hongo, destrucción bronquial y bronquiectasias.^{8,9,10}

El cambio de isotipo de linfocitos y el dominio de respuesta hacia Th2 con el subsecuente aumento de IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13 conllevará finalmente al aumento en las concentraciones detectables de IgE, mayor reclutamiento y quimiotaxis de eosinófilos, derivando en mayor vasodilatación y broncoconstricción.^{8,9,10}

Cuadro clínico y diagnóstico

Los principales síntomas asociados con aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente asmático son: disnea, tos con producción de esputo, dolor pleurítico, opresión torácica y sibilancias. La hemoptisis es un síntoma infrecuente (5%) resultante de la inflamación de la vía aérea y bronquiectasias. Sin embargo, en fases iniciales de la enfermedad los síntomas pueden ser mínimos a pesar de contar ya con cambios radiográficos importantes.^{11,12}

Los hallazgos de gabinete que apoyan el diagnóstico incluyen normalmente eosinofilia periférica, concentraciones de IgE elevadas ($> 1000 \text{ ng/mL}$), concentraciones elevadas de anticuerpos contra *Aspergillus fumigatus*, precipitinas séricas contra anticuerpos de *Aspergillus fumigatus*) y pruebas cutáneas positivas contra antígeno de *Aspergillus fumigatus*. La espirometría normalmente muestra patrón obstructivo con buena respuesta a esteroides.

Los cambios radiográficos son fundamentales para el diagnóstico correcto de aspergilosis broncopulmonar alérgica y se clasifican en cambios agudos y crónicos. Los cambios agudos observados con más frecuencia son las sombras radiográficas de carácter homogéneo y patrón indefinido, que suelen desaparecer después de

la expectoración de un tapón mucoso y volver a aparecer en el mismo sitio sombras fugaces. Las anomalías bronquiales ocurren en 50 a 70% de los episodios agudos de aspergilosis broncopulmonar alérgica, siendo signos sugerentes de esta afección los signos radiográficos de línea de tranvía, el signo de anillo de sello y el de sombras de dedos enguantados. Los cambios crónicos más observados en aspergilosis broncopulmonar alérgica son la fibrosis (10-20%) y los signos más característicos de la enfermedad son las bronquiectasias centrales.^{12,13}

Estos hallazgos se han clasificado en diversos criterios, desde los criterios originales de Rosenberg y Patterson en 1977, los criterios mínimos utilizados por Greenberger en 2013 y los criterios de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM).¹⁴⁻¹⁷ **Cuadro 2**

La aspergilosis broncopulmonar alérgica puede clasificarse en tres grupos según los hallazgos clínicos y serológicos:

- *Aspergilosis broncopulmonar alérgica-S*: pacientes que cumplen criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio y serológicos, a excepción de bronquiectasias centrales.
- *Aspergilosis broncopulmonar alérgica-CB*: pacientes que cumplen criterios diagnósticos junto con bronquiectasias centrales.
- *Aspergilosis broncopulmonar alérgica-CB-ORF*: pacientes que cumplen criterios diagnósticos, tienen bronquiectasias centrales y características radiográficas, como fibrosis pulmonar, cicatrización, cambios enfisematosos, cambios fibrocavitarios y cambios pleurales.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento contra la aspergilosis broncopulmonar alérgica conllevan

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica

| Criterios de Rosenberg-Patterson | Criterios de Greenberger mínimos esenciales (2002) | Criterios de Greenberger verdaderamente mínimos (2013) | Criterios ISHAM | Criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica en fibrosis quística |
|--|---|--|---|---|
| Criterios mayores 1. Asma 2. Infiltrados pulmonares transitorios 3. Reactividad cutánea positiva a AF 4. Concentraciones elevadas de IgE 5. Precipitinás positivas para <i>Aspergillus</i> 6- Eosinofilia periférica 7. Concentraciones elevadas de IgE específica e IgG contra AF 8. Bronquiectasias centrales | 1. Asma 2. Reactividad cutánea inmediata a AF 3. Concentraciones de IgE > 1000 ng/mL 4. Concentraciones elevadas de IgE específico e IgG contra AF 5. Bronquiectasias centrales en ausencia de distales | 1. Asma 2. Reactividad cutánea inmediata a AF 3. Concentraciones de IgE > 1000 ng/mL 4. Bronquiectasias centrales en ausencia de distales | Condiciones predisponentes 1. Asma 2. Fibrosis quística Criterios obligatorios 1. Reactividad cutánea inmediata positiva a AF o concentraciones de IgE específico elevadas contra AF 2. Concentraciones de IgE mayores de 1000 UI/mL Otros criterios 1. Precipitinás séricas o anticuerpos IgG contra AF 2. Opacidades radiológicas consistentes con ABPA 3. Eosinofilia periférica mayor a 500 cél./μL | Presencia de dos de los tres siguientes 1. Reactividad cutánea inmediata positiva a AF 2. Precipitinás séricas positivas a antígenos de AF 3. Concentraciones de IgE > 1000 UI/mL Presencia de uno de los seis siguientes 1. Broncoconstricción 2. Eosinofilia periférica 3. Antecedente de infiltrados pulmonares 4. Concentraciones elevadas de IgE específica o IgG contra AF 5. Presencia de <i>Aspergillus</i> en el esputo mediante cultivo o hifas 6. Respuesta a esteroides |
| Criterios menores 1. Esputo marrón en molde 2. Presencia de <i>Aspergillus</i> en el esputo mediante cultivo o hifas 3. Prueba cutánea positiva en fase tardía | | | | |

ISHAM: Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal; AF: *Aspergillus fumigatus*. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

la finalidad de limitar las exacerbaciones o síntomas agudos de la misma, erradicar la colonización y proliferación de *Aspergillus*, tratar los síntomas de asma y prevenir el daño pulmonar permanente (fibrosis).^{18,19}

Los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento de primera línea de elección contra la fase aguda de la aspergilosis broncopulmonar alérgica con una dosis recomendada de 0.5 mg/kg/día las primeras dos semanas, con un subsiguiente esquema de reducción durante siete a ocho semanas.

La terapia antifúngica esta diseñada para reducir la progresión de la aspergilosis broncopulmonar alérgica, hasta el momento el itraconazol a dosis de 200 mg cada 12 horas durante 16 semanas es el antifúngico de elección; ha demostrado ser eficaz como tratamiento adjunto a los esteroides para modificar la respuesta inmunológica hacia *Aspergillus* y lograr reducir la dosis de los corticoesteroides eficazmente. La administración de nuevos antifúngicos (voriconazol y posaconazol) ha demostrado eficacia cercana a 80% en el alivio de los síntomas; sin embargo, la administración a largo plazo de voriconazol se

ha asociado con cáncer de piel, por lo que aún no cuenta con grado de evidencia.^{19,20}

Los agentes biológicos (omalizumab) de momento han demostrado ser eficaces en reducir los síntomas de la enfermedad y la dosis de esteroides en paciente con etapa IV de la enfermedad (esteroides dependientes); sin embargo, su administración se limita a casos clínicos y hacen falta estudios con distribución al azar para poder demostrar un verdadero efecto benéfico en la aspergilosis broncopulmonar alérgica.^{21,22}

Otras terapias alternativas, como la administración inhalada de aminoglucósidos, solo han demostrado ser eficaces en aspergilosis broncopulmonar alérgica complicada con fibrosis quística. La administración de macrólidos para disminuir la tos y la expectoración en pacientes con bronquiectasias ha demostrado ser eficaz, pero deberá reservarse en casos severos y con múltiples exacerbaciones.^{23,24}

Pronóstico

El pronóstico dependerá del tiempo del diagnóstico y del inicio de tratamiento; mientras que en las etapas iniciales de la enfermedad (I a III) el pronóstico tiende a ser bueno con baja mortalidad y buena respuesta a esteroides, en la etapa IV la dependencia a esteroides sistémicos conlleva complicaciones cardiovasculares, óseas y metabólicas asociadas con su administración por larga duración y mayor mortalidad. Los pacientes en etapa V se consideran en etapa terminal con cambios irreversibles en la función respiratoria y elevada mortalidad a corto y mediano plazos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad, originaria de la Ciudad de México, trabajadora de la salud (médico familiar), con antecedente de rinitis alérgica y asma bronquial de un año de diag-

nóstico en tratamiento con esteroides nasales e inhalados, broncodilatadores de acción corta y antihistamínicos por razón necesaria; diabetes mellitus de 20 años de evolución en tratamiento con hipoglucemiantes orales y tabaquismo positivo con índice tabáquico de 10 paquetes al año. Ingresó al Servicio de Medicina Interna por padecer fiebre de 39°C, tos con expectoración purulenta (color marrón), dificultad respiratoria y sibilancias audibles a distancia, ingresando con los diagnósticos de neumonía atípica y crisis asmática severa.

Los exámenes de laboratorio reportaron: leucocitos 20,300, neutrófilos: 10,800 (53%), eosinófilos: 8600 (42%), estudio de expectoración: 25% de células polimorfonucleares y 10% de células epiteliales; el estudio radiográfico demostró infiltrados pulmonares nodulares y opacidades circulares sugerentes de ocupación alveolar, signo de dedo enguantado (**Figura 1**) con hipoxemia en la gasometría arterial con PaO₂ de 56 y oxemía capilar de 88 con cultivo de expectoración positivo a *Streptococcus pneumoniae*, por lo que se decidió iniciar esquema antibiótico múltiple (oseltamivir, ceftriaxona, clindamicina y claritromicina), oxigenoterapia, terapia broncodilatadora, sin respuesta satisfactoria y continuó con broncoconstricción importante, fiebre y síntomas respiratorios ante nuestro servicio para valoración; realizando tomografía axial computada de tórax donde la ventana pulmonar demostró nódulos con gemación, afección subpleural y vidrio desplulado. **Figura 2** Ante la sospecha diagnóstica de aspergilosis broncopulmonar alérgica se realizaron pruebas cutáneas mediante punción cutánea en la cara anterior del antebrazo con una lanceta estéril con antígeno de *Aspergillus fumigatus*, control positivo con histamina y control negativo con solución salina fenolada, y su posterior lectura a los 15 minutos, obteniendo una interpretación positiva con una pápula de 4 mm (**Figura 3**), con lo que se estableció el diagnóstico de aspergilosis



Figura 1. Telerradiografía de tórax. Opacidades subsegmentarias parcheadas bilaterales circulares sugerentes de ocupación alveolar, localizadas en la región interescáculo-vertebral externa y parahiliar del hemitórax derecho debajo de la cisura menor, así como en la región hiliar del hemitórax izquierdo, infiltrados micronodulares bilaterales.



Figura 3. Pruebas cutáneas a *Aspergillus fumigatus*. Control negativo (Evans): 0 mm eritema ausente. Control positivo (histamina): 5 mm eritema 2 ++. *Aspergillus fumigatus*: 3 mm eritema +.

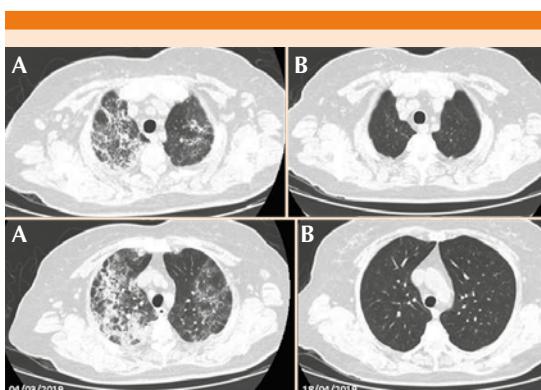


Figura 2. Tomografía axial computada de alta resolución ventana pulmonar. **A.** Bandas parenquimatosas, nódulos con gemación en el segmento anterior del lóbulo superior derecho, en el segmento anterior y apicoposterior del lóbulo superior izquierdo se observan nódulos, afección subpleural y vidrio desplulado. **B.** Resolución del cuadro seis semanas después del tratamiento.

broncopulmonar alérgica etapa 1 con sobreinfección con *Streptococcus pneumoniae*.

Se inició tratamiento con corticoesteroide sistémico a dosis altas (0.5 mg/kg/día), terapia adjunta con antifúngico (itraconazol 200 mg/12 horas) con adecuada respuesta con descenso de eosinófilos séricos a 0 y de leucocitos totales a 10,300 al tercer día de tratamiento, con pruebas funcionales respiratorias en normalidad (espirometría); se decidió su egreso y posterior control en consulta externa.

DISCUSIÓN

En el mundo el número de infecciones por hongos oportunistas (como *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Aspergillus* spp y *Pneumocystis jirovecii*) está en aumento; sin embargo, y a pesar de la elevada morbilidad y mortalidad que conllevan estas enfermedades, no existe un adecuado registro epidemiológico de las mismas; en México, como en otros países subdesarrollados, no hay obligación de reportar ninguna infección

fúngica, por lo que su incidencia y prevalencia están altamente subestimadas, además de que su diagnóstico requiere un especializado equipo de bacteriología e inmunología para poder establecer el diagnóstico, lo que resulta en que, del mismo modo, este grupo de enfermedades estén altamente subdiagnosticadas.

El desarrollo del hongo *Aspergillus* está favorecido por la humedad y temperaturas elevadas (termófilo), por lo que se encuentra en medio intrahospitalario (sistemas de ventilación y de drenaje) y extrahospitalario (abono, excremento, hogares húmedos, piscinas), por lo que es omnipresente en el ambiente y su exposición es inevitable. La sensibilización a *Aspergillus* se ha relacionado con peor control del asma, mayor número de exacerbaciones y mayor necesidad de esteroide en el tratamiento; sin embargo, se desconoce la epidemiología en México en relación con el número de pacientes con asma sensibilizados a *Aspergillus*.

Los síntomas de aspergilosis broncopulmonar alérgica suelen ser inespecíficos y ser confundidos con los propios de la enfermedad pulmonar de base (disnea, sibilancias, tos productiva con expectoración color marrón) y con síntomas propios de un proceso inflamatorio acompañante (fiebre, malestar general), por lo que la mayoría de los casos el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica se establece en una fase tardía, con todas las implicaciones de pronóstico que conlleva, por lo que siempre deberá tenerse un enfoque multidisciplinario (Medicina Interna, Neumología, Inmunología Clínica y Alergia e Infectología) ante cualquier paciente con sospecha de la enfermedad para establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos.

El diagnóstico definitivo deberá apoyarse en la existencia de los criterios diagnósticos en un individuo con factores de riesgo y, en caso de sospecha, deberá iniciarse siempre el tratamiento

esteroideo y antifúngico porque la perpetuación del proceso inflamatorio crónico conlleva a daño pulmonar permanente e irreversible, con alteraciones en la función pulmonar, el control de la enfermedad, la calidad de vida y, finalmente, en aumento en la mortalidad.

El reporte de este caso tiene la finalidad de realizar siempre el diagnóstico de exclusión de aspergilosis broncopulmonar alérgica en todas las formas de asma de difícil control, asma severa o asma corticodependiente, la importancia de biomarcadores séricos de inmunitoipo TH2 (IgE, eosinófilos séricos, eosinófilos en esputo y las pruebas cutáneas) y los estudios radiológicos (radiografía de tórax y tomografía de tórax) para la sospecha diagnóstica y otorgar el tratamiento oportuno contra la enfermedad.

CONCLUSIONES

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad de difícil diagnóstico en pacientes atópicos, inmunosuprimidos o con fibrosis quística que deberán sospechar todos los médicos tratantes (neumólogos, médicos internistas, inmunólogos y alergólogos) de pacientes que no respondan a tratamiento habitual, que estén clasificados como una enfermedad de difícil control o que ameriten dosis altas de corticoesteroide para su tratamiento. El principal determinante en su historia natural será el diagnóstico temprano y la introducción temprana de corticoesteroides y antifúngicos.

REFERENCIAS

1. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2009; 135: 805-826. doi: 10.1378/chest.08-2586.
2. Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 682-92. doi: 10.1055/s-0031-1295716.
3. Arenas-Guzmán R. Arenas-Guzmán R, editor. Micología médica ilustrada, 5^a ed. Nueva York: Mc Graw Hill 2014; capítulo 23.



4. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, et al. Sensitization to *Aspergillus antigens* and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-9. doi. 10.1378/chest.127.4.1252.
5. Knutson AP. Genetic and respiratory tract risk factors for aspergillosis: ABPA and asthma with fungal sensitization. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl. 1): 61-70. doi. 10.1080/13693780600789178.
6. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51: 361-70. doi. 10.3109/13693786.2012.738312.
7. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 723-9. doi. 10.1067/mai.2000.109913.
8. Kurup VP. Immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 225-37.
9. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 535-51. doi. 10.1128/CMR.00014-09.
10. Gibson PG, Wark PAB, Simpson JL, Meldrum C, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 582-8. doi. 10.1183/09031936.03.00001803.
11. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-1999. doi. 10.1378/chest.121.6.1988.
12. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 8-29. doi. 10.1183/09059180.00007413.
13. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol* 2012; 4: 141-50. doi. 10.4329/wjr.v4.i4.141.
14. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14. doi. 10.7326/0003-4819-86-4-405.
15. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685-92. doi. 10.1067/mai.2002.130179.
16. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutson AP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S225-264. doi. 10.1086/376525.
17. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-73. doi. 10.1111/cea.12141.
18. Fink JN. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 221-4.
19. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-762. doi. 10.1056/NEJM200003163421102.
20. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004 (3): CD001108. doi. 10.1002/14651858.CD001108.pub2.
21. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011; 66: 1254-6. doi. 10.1111/j.1365-9959.2011.02599.x.
22. Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, et al. Effects of omalizumab in *Aspergillus*-associated airway disease. *Thorax* 2011; 66: 539-40. doi. 10.1136/thx.2010.153312.
23. Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1145-8. doi. 10.1002/ppul.21300.
24. Serisier DJ, Martin ML. Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with frequent infective exacerbations. *Respir Med* 2011; 105: 946-9. doi. 10.1016/j.rmed.2011.01.009.



Neumotórax y neumomediastino espontáneos en pacientes con neumonía por COVID-19

Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with pneumonia due to COVID-19.

Karla Paola Pérez-López, Luis Guillermo Moreno-Madrigal

Resumen

ANTECEDENTES: En pacientes infectados por SARS-CoV-2 la insuficiencia respiratoria aguda es generalmente secundaria a síndrome de dificultad respiratoria aguda. No obstante, en estos pacientes se han detectado otras complicaciones agudas en el diagnóstico diferencial, como tromboembolia pulmonar y neumotórax, entre otras, que requieren un abordaje terapéutico distinto.

CASOS CLÍNICOS: Dos pacientes con COVID-19 complicados con neumotórax espontáneo y uno de ellos, además, con neumomediastino espontáneo, dos condiciones muy raramente asociadas con esta infección.

CONCLUSIONES: Aún queda por establecerse el mejor tratamiento, su verdadera incidencia y si la existencia de estas complicaciones en esta población de pacientes se asocia con mayor gravedad, aunque con base en la limitada evidencia disponible en reportes de casos, la mortalidad parece ser más alta. Es necesario realizar más estudios en este tema para dilucidar estas incógnitas y ofrecer una mejor atención médica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; neumotórax; neumomediastino.

Abstract

BACKGROUND: In patients infected with SARS-CoV-2, the presence of acute respiratory failure is generally secondary to acute respiratory distress syndrome. However, in these patients, other acute complications have been detected in the differential diagnosis, such as pulmonary embolism and pneumothorax, among others, which require a different therapeutic approach.

CLINICAL CASES: We present two patients with COVID-19 complicated by spontaneous pneumothorax and one of them also with spontaneous pneumomediastinum, two conditions very rarely associated with this infection.

CONCLUSIONS: The best treatment is still to be established; its true incidence and whether the presence of these complications in this patient population is associated with greater severity remain to be established, although based on the limited evidence available in case reports, mortality appears to be higher. It is necessary to carry out more studies on this topic to clarify these unknowns and to be able to offer better medical care.

KEYWORDS: COVID-19; Pneumothorax; Pneumomediastinum.

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

Recibido: 13 de septiembre 2020

Aceptado: 11 de octubre 2020

Correspondencia

Luis Guillermo Moreno Madrigal
dr.luismoreno23@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pérez-López KP, Moreno-Madrigal LG. Neumotórax y neumomediastino espontáneos en pacientes con neumonía por COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 152-156.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4755>



ANTECEDENTES

En Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China, se originó el brote de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), causada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*), diseminándose rápidamente en todo el mundo. En este contexto, la insuficiencia respiratoria aguda es generalmente secundaria a síndrome de dificultad respiratoria aguda. Sin embargo, en pacientes infectados por SARS-CoV-2 se han detectado otras complicaciones agudas en el diagnóstico diferencial, como tromboembolia pulmonar y neumotórax, entre otras, que requieren un abordaje terapéutico distinto.¹ En este trabajo comunicamos el caso de dos pacientes con COVID-19 complicados con neumotórax espontáneo y uno de ellos, además, con neumomediastino espontáneo, dos afecciones muy raramente asociadas con esta infección.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 62 años con antecedentes de tabaquismo durante 16 años (suspendido 10 años previos), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica crónica (infarto agudo de miocardio, con colocación de stent dos años atrás), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperplasia prostática benigna y neuropatía diabética.

Ingresó a nuestro hospital refiriendo tos, fiebre y disnea de aproximadamente siete días de evolución, consistentes con infección por SARS-CoV-2; además, se detectó hipoxemia a aire ambiente desde su llegada, con tomografía de tórax de alta resolución que evidenció afectación pulmonar moderada a expensas de patrón mixto (vidrio despolido y ocupación alveolar), así como prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) para

SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo positiva. Fue tratado con antibióticos profilácticos (ceftriaxona y claritromicina), heparina de bajo peso molecular y oxígeno suplementario a través de mascarilla simple. Cursó con eventual mejoría clínica y fue dado de alta 11 días después de su ingreso con aporte de oxígeno domiciliario por puntas nasales.

Siete días después tuvo disnea súbita, por lo que acudió nuevamente a nuestra unidad. La segunda tomografía simple de tórax reveló neumotórax bilateral. **Figura 1**

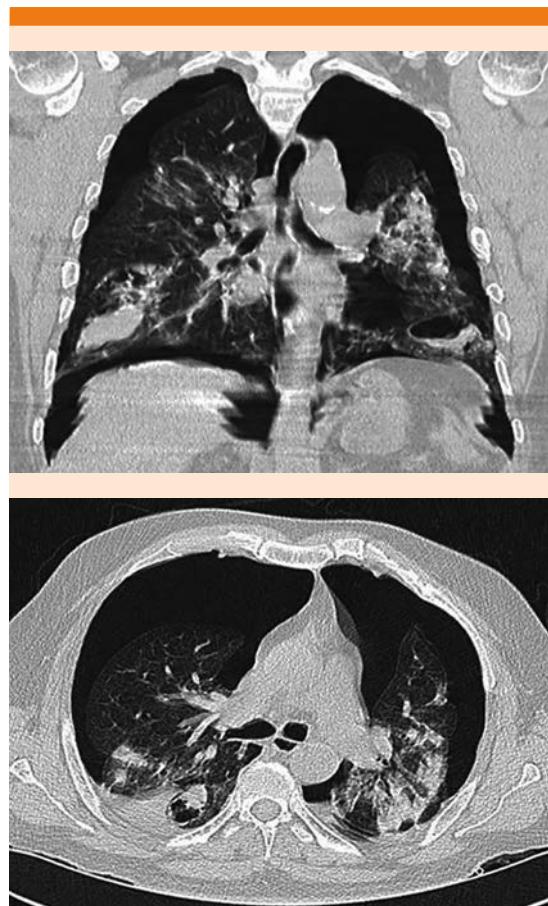


Figura 1. Tomografía de tórax con neumotórax bilateral.

Se colocó sonda endopleural bilateral con lo que se logró remisión de neumotórax izquierdo luego de seis días de tratamiento y del neumotórax derecho en un total de 12 días. El paciente mejoró clínicamente y se otorgó egreso con oxígeno suplementario domiciliario.

Caso 2

Paciente masculino de 54 años con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución como único antecedente de importancia. Inició con síntomas respiratorios compatibles con infección por SARS-CoV-2 15 días previos a su ingreso, con aumento de disnea en los últimos días, por lo que acudió a nuestro hospital. La tomografía simple de tórax reportó afectación pulmonar grave, con patrón mixto compuesto por áreas de vidrio despuñido y empedrado, así como neumomediastino y neumotórax bilateral (**Figura 2**). Además, tenía prueba RT-PCR en hisopado nasofaríngeo positiva. Cursó con insuficiencia respiratoria aguda grave, por lo que se proporcionó manejo avanzado de la vía aérea. Por otro lado, se realizó colocación de sondas endopleurales bilaterales, logrando alivio del neumotórax derecho dos días posteriores y permaneció únicamente con sonda endopleural izquierda en los siguientes días por persistencia parcial de neumotórax en esa región.

Durante su hospitalización recibió tratamiento con antipiréticos, heparina de bajo peso molecular, insulinoterapia, inhibidor de bomba de protones, analgesia con buprenorfina y sedación con propofol. Desde el ingreso se recibió con lesión renal aguda AKI II, tratado únicamente con manejo médico al no mostrar urgencia dialítica. Además, se sospechó sobreinfección pulmonar bacteriana por persistencia de fiebre y leucocitosis de hasta $27,300/\text{mm}^3$ a expensas de neutrófilia (aunque no se logró aislar algún germe causal en policultivos); recibió tratamiento antibiótico empírico de cobertura amplia. A pesar de lo anterior se complicó con choque séptico, ameritando manejo vasopresor con infusión intravenosa de norepinefrina (ya contando con catéter venoso central), progresivamente con mayor requerimiento hasta llegar a indicarse la dosis máxima. Al séptimo día de hospitalización persistía con disfunción multiorgánica (síndrome de insuficiencia respiratoria grave, choque séptico resistente y lesión renal aguda), con desenlace fatal.

DISCUSIÓN

El neumotórax es una afección clínica definida por la existencia de aire entre la pleura visceral y la parietal, que puede empeorar la ventilación



Figura 2. Tomografía simple de tórax que muestra afectación grave, con imagen en vidrio despuñido, neumotórax bilateral y neumomediastino.



y la oxigenación. Puede clasificarse en tres categorías: espontáneo (primario o secundario), traumático y yatrogénico, el espontáneo es el tipo más común.² El neumotórax espontáneo primario es causado por la ruptura espontánea de una bulla subpleural. Sus factores de riesgo incluyen tabaquismo, edad, complejión delgada, talla alta, sexo masculino, índice de masa corporal bajo, tos excesiva, ejercicio extenuante y edad entre 10 y 30 años.^{3,4} El neumotórax espontáneo secundario ocurre debido a una enfermedad pulmonar preexistente, como neumonía (incluida la generada por COVID-19).² Otras causas incluyen tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y deficiencia de alfa-1 antitripsina.⁴ En el caso de nuestros pacientes, ambos contaban con infección por SARS-CoV-2 como factores de riesgo de neumotórax espontáneo secundario; además, el primer caso tenía antecedente de tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica como otros condicionantes.

La incidencia de neumotórax espontáneo en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es de 1%, aumentando en pacientes críticamente enfermos a 5.9%.^{2,5} La mayor parte de estos neumotórax son unilaterales, aunque en la bibliografía internacional excepcionalmente se ha reportado también de manera bilateral,¹ como en nuestros dos pacientes. La tasa de mortalidad reportada en informes de casos con COVID-19 y neumotórax espontáneos es, incluso, de 33%.⁴

La fisiopatología del neumotórax en COVID-19 no está completamente dilucidada. Se especula que es secundaria a la adhesión celular de neumocitos tipos I y II, lo que facilita el daño a la membrana alveolar, ruptura de los alvéolos y formación de lesiones pulmonares quísticas. Además, COVID-19 determina daño parenquimatoso isquémico, activación de fibroblastos, fibrosis pulmonar y tormenta de citocinas, todo lo cual puede derivar en la

formación de exudado hacia los alvéolos y las vías aéreas pequeñas, causando obstrucción con un efecto de válvula y formando quistes.⁵ Además, el predominio periférico pulmonar visto en estudios de imagen de COVID-19 puede aumentar el riesgo de formación de quistes periféricos, facilitando su ruptura hacia la cavidad pleural. Se ha considerado que el mayor esfuerzo respiratorio para compensar la discordancia ventilación/perfusión y la tos frecuente puede incrementar la presión intra-alveolar y favorecer la ruptura de las lesiones quísticas. Asimismo, la presión positiva aplicada a pacientes con ventilación mecánica invasiva o no invasiva contribuye a ello.^{6,7} Solo uno de nuestros casos clínicos ameritó asistencia mecánica ventilatoria.

Reportes de autopsias de pacientes con COVID-19 indican predominantemente daño alveolar difuso, además de lesión capilar y neumonitis hemorrágica organizante grave. De acuerdo con esto, es razonable considerar que la estructura de los alvéolos puede ser frágil, lo que apoya la hipótesis de que la lesión parenquimatosa pulmonar produce ruptura septal y neumotórax como consecuencia.^{8,9}

Además de los pacientes con COVID-19 y neumotórax en fase aguda en el contexto de hospitalización reportados en la bibliografía, se publicó un caso de neumotórax espontáneo después de la recuperación y egreso hospitalario del paciente (similar a la situación vista en nuestro caso 1), lo que sugiere persistencia de fragilidad estructural pulmonar incluso después de la desaparición de los síntomas y normalización de los marcadores inflamatorios.⁸ Otra manifestación inusual fue la de dos casos de neumotórax a tensión espontáneos asociados con esta infección, tratados exitosamente con descompresión urgente. Cabe destacar que ninguno de ellos requirió previamente ventilación mecánica.^{6,10}

Otra complicación poco frecuente del COVID-19 es el neumomediastino espontáneo. El segundo de nuestros pacientes se encontró con esta condición simultánea al diagnóstico de neumotórax espontáneo bilateral. Para explicar su fisiopatología, se ha postulado que en casos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave, el aumento súbito de la presión intra-alveolar puede causar ruptura alveolar con enfisema intersticial y fuga de aire, llevando a la aparición de neumomediastino.^{9,11} Esto se conoce como efecto Macklin y es factible en pacientes con COVID-19 debido a la tos, que es capaz de incrementar la presión intra-alveolar.⁹

CONCLUSIONES

El neumotórax y el neumomediastino espontáneos son afecciones muy raras en pacientes infectados por SARS-CoV-2, que deben considerarse en el diagnóstico de estos casos para un reconocimiento y manejo oportunos. Aún quedan por establecerse el mejor tratamiento, su verdadera incidencia y si la existencia de estas complicaciones en esta población de pacientes se asocia con mayor gravedad, aunque con base en la limitada evidencia disponible en reportes de casos, la mortalidad parece ser más alta. Es necesario realizar más estudios en este tema para dilucidar estas incógnitas y poder ofrecer una mejor atención médica.

REFERENCIAS

1. González-Pacheco H, Gopar-Nieto R, Jiménez-Rodríguez GM, Manzur-Sandoval D, et al. Bilateral spontaneous pneumothorax in SARS-CoV-2 infection: A very rare, life-threatening complication. *Am J Emerg Med* 2021; 39: 258. E1-258.E3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.018>.
2. Ucpinar BA, Sahin C, Yanc U. Spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 patient: Case report. *J Infect Public Health* 2020; 13: 887-889. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.012>.
3. Wang W, Gao R, Zheng Y, Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *J Travel Med* 2020; 27 (5): 1-2. doi. 10.1093/jtm/taaa062.
4. Alhakeem A, Khan MM, Al-Soub H, Yousaf Z. Case report: COVID-19 – Associated bilateral spontaneous pneumothorax – A literature review. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103 (3): 1162-1165. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0680>.
5. Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, et al. COVID-19 with cystic features on computed tomography: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (18): e20175. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000020175>.
6. Flower L, Carter JPL, Rosales-López J, Henry AM. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e235861. doi. 10.1136/bcr-2020-235861.
7. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in CVOVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13 (5): e236519. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236519>.
8. Rampa L, Miceli A, Casilli F, Biraghi T, et al. Lung complication in COVID-19 convalescence: A spontaneous pneumothorax and pneumatocele case report. *J Respir Dis Med* 2020; 2: 1-3. doi. 10.15761/JRDM.1000115.
9. Mallick T, Dinesh A, Engdahl R, Sabado M. COVID-19 Complicated by spontaneous pneumothorax. *Cureus* 2020; 12 (7): e9104. doi. 10.7759/cureus.9104.
10. Spiro JE, Sisovic S, Ockert B, Böcker W, et al. Secondary tension pneumothorax in a COVID-19 pneumonia patient: a case report. *Infection* 2020; 48 (6): 941-944. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01457-w>.
11. Aydin S, Öz G, Dumanli A, Balci A, et al. A case of spontaneous pneumothorax in Covid-19 pneumonia. *J Surg Res* 2020; 3 (2): 96-101. doi. 10.26502/jsr.10020060.



Dr. Miguel Ángel Garcés De León. El laboratorio de sensaciones

Dr. Miguel Ángel Garcés De León. Sensation laboratory.

José Luis Sandoval-Gutiérrez

“La vida es corta, el arte duradero; las oportunidades son fugaces; el criterio es difícil, y la experiencia engañosa.”

PRIMER AFORISMO DE HIPÓCRATES

A inicio del año convulso 2020 el Dr. Ramiro transmitió a través de la revista el fallecimiento del Dr. Garcés de León.¹

Todos los que tuvimos el privilegio de ser alumnos de este gran maestro sentimos esta pérdida, recordamos sus aforismos, enseñanzas, anécdotas, chistes, opiniones y su gran cultura.

Era un gran creyente de la enseñanza oral, no fue, por desgracia, la escritura su medio de transmisión de conocimiento.

Actualmente no somos, ni seremos como esta forma de ser de gran maestro, las condiciones labores y sociales que formaban estas personalidades no están presentes.

Los grandes médicos como él eran considerados nuestro internet o google académico, ya que había las limitaciones naturales de la época desde el punto de vista tecnológico.

Actualmente toda la información está al alcance del celular, pero como bien decía el maestro “No hay que confundir información con formación”, ya que leer un artículo no te hace un experto.

Siempre al término de una presentación de un caso clínico generalmente difícil nos señalaba que con esto se concluye que “no hay

Subdirección de servicios auxiliares de diagnóstico y paramédicos, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Correspondencia

José Luis Sandoval Gutiérrez
sandovalgutierrez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sandoval-Gutiérrez JL. Dr. Miguel Ángel Garcés De León. El laboratorio de sensaciones. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 157-159.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.5180>



enfermedades, hay enfermos”, frase que siempre oímos desde nuestro primer día en la facultad de Medicina, pero en sus palabras daban una importancia diferente.

A través de enlazar sus manos nos explicaba la anatomía del sistema cardiovascular y los grandes vasos.

Era un germanófilo, sobre todo por su proclividad a la música de origen austriaco, pero eso hacía que fuera criticado sobre todo por sus opiniones sobre la segunda Guerra Mundial, política, cuestión social, etc.

Tenía un escrito que leía ocasionalmente denominado “laboratorio de sensaciones” donde expresaba su filosofía de vida, gustaba acompañar la lectura con música clásica y vino.

Tuvo una vida fructífera y longeva, durante el tiempo de residencia de Medicina Interna (cuatro años) prácticamente lo vi todos los días, posteriormente, al egresar del Centro Médico

Nacional 20 de Noviembre, solo me encontré con el maestro en una ocasión, lo saludé afectuosamente y él también a mí.

La relación adscrito-residente ha cambiado, la excesiva tecnicización ha separado la fraternidad que antes se vivía, además, la excesiva resolución de conflictos por vía legal provoca un abismo aún más grande.

Recitaba con frecuencia el primer aforismo hipocrático con ciertos cambios de su inspiración, el maestro siempre lo gozaba como si fuera la primera vez.

Comentaba que el médico internista era como un director de orquesta, hacía énfasis en la necesidad de “vivir, no solo existir”.

Tenía un conocimiento vitivinícola, mucho antes que se hiciera moda en nuestro país: a pesar de haber vivido muchos años en Estados Unidos, no demostraba afinidad por su estilo de vida, tenía una visión más europea de las cosas.

Nunca buscó el poder ni los reflectores, pero su personalidad permitía que los mismos no le hicieran falta, siempre fue de lenguaje fluido, culto y agradable, acorde con sus modales, vestir y caminar.

Compartí muchas horas al rotar en el servicio de Geriatría donde él era jefe y en los pases de visita de Medicina Clínica.

Mi irreverencia de juventud hizo que discutiera con él muchas cosas de la vida médica y no médica, pero él nunca impuso su jerarquía ante mí, el paso del tiempo le dio la razón en muchos tópicos y a mí en otros.

Espero que estos recuerdos sirvan de un pequeño homenaje a este gran personaje de la Medicina mexicana.



Su persona era una combinación entre filosofía, ética, cultura, arte y medicina.

Lo seguiremos recordando, admirando y extrañando.

REFERENCIA

1. Ramiro HM. Dr. Miguel Ángel Garcés. In Memoriam. Med Int Mex 2020; 36 (1): 130-131.

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.



José Luis Sandoval Gutiérrez

Fernando Savater

La peor parte. Memorias de amor

Ariel. Buenos Aires 2019

Fernando Savater, gran filósofo español (San Sebastián 1947),¹ entrega gratuitamente este último libro a pesar de su promesa de nunca volver a escribir debido a la muerte de su pareja; él mismo plasma los recuerdos más relevantes desde el inicio de la relación hasta su culminación por espacio de 35 años.

El académico muestra gran admiración por su querida Sara, cabe mencionar que en más de medio centenar de libros publicados es prácticamente nula la mención de la misma, a pesar de que ella leyó y corrigió cada uno de ellos.

Es mucho lo que se puede abordar en una vida de pareja, habla de sus correspondientes altibajos, comparte su gran tristeza, que no ha podido superar del todo, siendo la escritura de este libro una especie de salvación al dolor.

Parece que la Filosofía tiene límites al tratar de entender los afectos que son más del terreno de la Psicología.

En el último tercio del libro se describe el camino de acompañamiento a la enfermedad de su cónyuge por espacio de nueve meses, donde un tumor agresivo cerebral resultó letal, su desesperación de la cura milagrosa o la búsqueda del especialista encumbrado nos permite tener una visión óptica del sufrimiento que causa una enfermedad repentina en los familiares de los pacientes.

Desde el punto de vista humanístico puede aprenderse mucho del dolor ajeno que los tiempos actuales de pandemia nos impone y que esta obra nos señala.

REFERENCIA

1. Fernando Savater. https://es.wikipedia.org/wiki/Fernando_Savater (accesado 26 de octubre de 2020).



J Enrique Cruz A

Pablo Amadeo

La Fiebre

Editorial ASPO (Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio). Buenos Aires 2020

Se trata de la segunda entrega, posterior a la exitosa publicación, digital y gratuita de *Sopa de Wuhan*, en esta ocasión, a diferencia de su predecesora, se compilán textos de autores predominantemente latinoamericanos –a excepción de Giorgio Agamben– donde se reflexiona, desde una mirada del sur, la situación extraordinaria que continuamos viviendo a causa de la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2.

También, a diferencia de la primera entrega muchos de estos textos fueron escritos *ex profeso* para esta publicación, quizá debido a la necesidad de continuar en confinamiento y a la mayor oportunidad de escribir algo más estructurado en relación con la situación emergente mundial.

Me refiero a *Sopa de Wuhan* como un compilado exitoso ya que fue ampliamente descargada y leída, producto de este éxito en su lectura, recibió diversas y amplias críticas a lo expuesto por los autores en su momento, fue citada ampliamente en foros, seminarios, congresos, charlas, por supuesto, todas de manera virtual; no todas las críticas le fueron favorables, hubo pensadores a favor de una postura u otra, otros más con ninguno de ellos; sin embargo, consiguió su objetivo: generar el debate en torno a la pandemia.

En *La Fiebre* el análisis de la pandemia se encuentra más allá de la inmediatez y la sorpresa de la emergencia, se aleja hasta cierto punto

de los planteamientos y reflexiones filosóficas; sin embargo, nos plantea reflexiones desde un punto de vista multidisciplinario, cuenta con textos de periodistas-investigadoras, sociólogas, abogados, docentes, dramaturgos, historiadores, economistas, críticos culturales, psicólogos y por supuesto filósofas y filósofos. De esta manera, nos otorga una mirada diferente a la que alcanzamos a tener de manera cotidiana en nuestra vivencia de la situación. Quizá podamos no coincidir con algunos postulados; sin embargo, permite tener una idea de cómo ven otras personas, en otros lugares del mundo, la emergencia mundial.

De este compilado me permite poner una marca especial en el texto de Mónica Cragnolini titulado: *Ontología de guerra frente a las zoonosis*, donde, sin arruinar su lectura, trata un tema que particularmente el personal de salud lo observa de manera directa en el día a día: un lenguaje de guerra en esta “lucha contra el coronavirus”.

Ya hemos publicado alguna reflexión en el número anterior de *Medicina Interna de México* titulado *Ni héroes ni villanos...* y merece la pena continuar el debate en el tema: ¿una guerra contra qué o quién? ¿enemigo invisible? ¿cuál es el terreno de dicha guerra? ¿qué o quién pierde?

Mención aparte, la cual comparto con los lectores, es de particular pertinencia en estos dolorosos momentos: la dedicatoria de la publicación:

“A quienes han perdido a alguien en medio de este lío.”



Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.medicinainterna.org.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:

- 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.

- 2.2. **Resumen.** Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.

- 2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm

- 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben

mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incomprendición. 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 árabigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.

6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.

7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.



8. Sólo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que sólo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”.

- 8.1. Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konabayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Portal de internet

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. Massachusetts: Uptodate Waltham. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.uptodate.com/>> (Consulta: mayo 2016).

Nueva forma de citación

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jog.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

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

LUGAR: _____ FECHA: _____