MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

4

Volumen 36
julio-agosto 2020

EDITORIAL

La nueva normalidad clínica
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

451 **Características de las infecciones asociadas con la atención de la salud en un hospital de tercer nivel de Yucatán, México**
Darwin Torres-Erazo, Nelda Núñez-Caamal, Rodolfo Villalobos-Díaz, Maximiliano Durán-Falcón

460 **Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos**
Enrique Villarreal-Ríos, Delia María Medrano-Navarro, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez, Lidia Martínez-González, Juan Carlos Márquez-Solano

467 **Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia**
Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Miguel Ángel Ramos-Arrieta, Gerardo López-Cisneros

476 **El aguacate tiene mejores efectos endoteliales que otros alimentos en sujetos jóvenes aparentemente sanos**
Luz María Prado-Zavala, Yolanda Campos-Pérez, Fernanda Ayala-Aceves, Jaime Carranza-Madrigal

485 **Incidencia de eclampsia en cuidados intensivos en Matamoros, Tamaulipas, México**
Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Mario Alberto Tinoco-Álvarez, Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Sol Zenith González-Mendoza

492 **Análisis fenotípico y de factores que afectan el tratamiento en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de apnea posicional del sueño en una población mexicana**
Luis Alberto Pérez-Ortiz, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Silvia García

502 **Dermatomiositis-polimiositis**
Ulises Mercado, Flor María Yocupicio, Holly Mercado

REVISIÓN SISTEMÁTICA

509 **Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19**
Carlos Alva-Díaz, Victor Velásquez-Rimachi, Cristian Morán-Mariños, Mariela Osores-Flores, Jorge Chachaima-Mar, Andrely Huerta-Rosario, Roberto A Molina, Oscar Rivera-Torrejón, Isabel Pinedo-Torres, Boris Verona-Mesia, Mariela Huerta-Rosario, Kevin Pacheco-Barrios, Tatiana Metcalf

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

530 **La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética**
Alberto C Frati-Munari

543 **COVID-19: lo que debemos saber en Colombia**
Santiago Forero-Saldarriaga

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

550 **Hipotensión arterial sistémica "esencial"**
Guillermo Murillo-Godínez

557 **Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19**
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, María Rodríguez-Armida, Carlos Alejandro Nava-Santana

562 **Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber**
Gabino Cervantes-Guevara, Enrique Cervantes-Pérez, Lorena A Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Pérez, Guillermo Alonso Cervantes-Cardona, Sol Ramírez-Ochoa, Martha C Martínez-Soto Holguín, Josué Isaías Ruiz-Gallardo, Gabriela Silva-González, Felipe Rivas-Rivera, Miguel Robledo-Valdez

CASOS CLÍNICOS

570 **Sarcoma de Kaposi asociado con VIH**
Nallely Alejandra Vázquez-Aguirre, Roberto Arenas-Guzmán, Eder Rodrigo Juárez-Durán

575 **Rabdomiólisis por esfuerzo**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, María Teresa Alonso-De León, Sofía Jimena Canales-Albarrán, José Halabe-Cherem

585 **Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica**
Luis Del Carpio-Orantes, Olga González-Segovia, Fernando Mojica-Ríos, Marco Pio Suárez-Mandujano, Manuel Martínez-Rojas, Jorge Samuel Cortés-Román, Oscar Rodrigo Jiménez-Flores, Samuel Pascual-Epigmenio, Raymundo Ramírez-Rojas, Mario Antonio Ataxca-González

596 **Manejo integral del paciente con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva en un hospital de segundo nivel de atención**
Germán Ordoñez-Espinosa, Ana Gabriela Gallardo-Hernández, Ana Luisa Hernández-Pérez, Cristina Revilla-Monsalve, Manuel Gerardo Bermúdez-Ochoa, Nancy Edith Mejía-Velázquez, Inés López-Islas, Norma Angélica Hernández-Hernández, Alma Nayeli Guevara-García, Lillián Reveles-Zavala, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez

RINCÓN DEL INTERNISTA

607 **Ciencia Clínica**
Manuel Ramiro H

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

RovartalNF®

Rosuvastatina

EL NIVEL IDEAL

- **Estatina** de alta intensidad con **mayor potencia y eficacia Vs atorvastatina**[1-8]
- **RovartalNF** es **superior en el incremento** de HDL con **menos dosis Vs atorvastatina**[9, 10]
- **Mayor reducción** de LDL con el **cambio** de **atorvastatina** a **RovartalNF**[11]
- **RovartalNF** le **ofrece a su paciente** una **mejor relación costo beneficio**[12]

Referencias: 1. Jones P. H., Davidson M.H., Stein A. E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 152-160 **2.** Colivicchi F., Sternhufvud C., Gandhi S. K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565. **3.** Rehman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014: 1-5. **4.** Barakat L., Jayyousi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. ISRN Pharmacology. 2013: 1-7. **5.** Chustecka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000: 1-2. **6.** Yahon C., Chenggong J., Meilin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910- 915. **7.** Ogawa H., Matsui K., Saito Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2512-2515. **8.** Scott L. J., Curran M. P., Figgitt D. P. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140. **9.** Adams S., Sekhon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published. 2014; 11: 1-260. **10.** Ulku M. U., Aygul N., Altunkeser B. B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. Atherosclerosis .2015; 239: 439-443. **11.** Fox K.M., Gandhi S.K., Ohsfeldt R.L., et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The american journal of managed care 2007; 13(10): S270-S275. **12.** Precio Máximo al Público Junio/16.

SIEGFRIED RHEIN
CARDIO Metabólico

Reg. No. 422M2014SSAIV Aviso No.: 1633002020C6371

Medicina Interna de México

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2020-2021

Presidente
Alfredo Cabrera Rayo

Vicepresidente
Nikos Christo Secchi Nicolás

Primer Secretario (Secretaria General)
Maria del Pilar Cruz Domínguez

Tesorero
José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario (Actividades Científicas)
Faustino Morales Gómez

Primer Vocal (Comunicación Social)
Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)
Karina Díaz Jiménez

Editor
Manuel Ramiro H.

Coeditores
Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial
David Kersenobich
Alberto Lifshitz G.
Adolfo Martínez-Palomo
Victor Hugo Olmedo-Canchola
Guillermo J. Ruiz-Argüelles
José Sifuentes Osornio
Roberto Tapia Conyer
Olga Lidia Vera Lastra
Niels Wacher R.

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

COMISIONES ESPECIALES

Coordinador de la comisión de educación médica
Alejandro Ibarra Guillén

Comisión de investigación
Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

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

Coordinador de la comisión de peritos
Carlos Lenin Pliego Reyes

Coordinador de la comisión de servicio social profesional
Ramón Barrera Cruz

Coordinador de la comisión de honor
Joaquín López Bárcena

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

4

Volumen 36
julio-agosto, 2020

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 indizada 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. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedrito Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

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.

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos de difícil control con alto RCV [1-4]

Para corazones con alto riesgo

- **Logra los objetivos** en todos los estadios de **hipertensión** [2]
- **Reduce la presión arterial** con mayor potencia que losartán + HCTZ y olmesartán + HCTZ [5-7]
- **Mejor relación costo beneficio** [8]

Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

Referencias: 1. Setiawati A, Pohan T. Safety and Efectiveness of Candesartan and Candesartan/HCT Fixed Dose Combination in Patients with Hypertension. *Acta Medica Indonesiana -The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2013; 45(3): 193-201. **2.** Bramlage P, Buhck H, Zemmrich C. Candesartan Cilexetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. Springer International Pubishing Switzerland 2014: 1-9. **3.** Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. *Expert Opin. Pharmacother* 2012;13(18):2699-2709. **4.** Melian E. B., Jarvis B. Candesartan Cilexetil plus Hydrochlorothiazide Combination. A Review of its Use in Hypertension. *Drugs* 2002; 62 (5): 787-816. **5.** Ohman K.P., Milon H., Valnes K. Efficacy and Tolerability of a Combination Tablet of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide in Insufficiently Controlled Primary Hypertension-Comparison with a Combination of Losartan and Hydrochiorothiazide. *Blood Pressure* 2000; 9: 214-220. **6.** Koenig W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrocllorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study1. *Clin Drug Invest* 2000; 19 (4): 239-246. **7.** Scott L. J., McCormack P. L. Olmesartan Medoxomil A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239-1272. 8. Precio Máximo al Público Junio 2016.

MÁXIMA ECONOMÍA
100% CALIDAD
SIEGFRIED RHEIN

Medicina Interna
de México

Volumen 36, Núm. 4, julio-agosto, 2020

CONTENIDO

EDITORIAL

La nueva normalidad clínica
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

451 **Características de las infecciones asociadas con la atención de la salud en un hospital de tercer nivel de Yucatán, México**
Darwin Torres-Erazo, Nelda Núñez-Caamal, Rodolfo Villalobos-Díaz, Maximiliano Durán-Falcón

460 **Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos**
Enrique Villarreal-Ríos, Delia María Medrano-Navarro, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez, Lidia Martínez-González, Juan Carlos Márquez-Solano

467 **Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia**
Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Miguel Ángel Ramos-Arrieta, Gerardo López-Cisneros

476 **El aguacate tiene mejores efectos endoteliales que otros alimentos en sujetos jóvenes aparentemente sanos**
Luz María Prado-Zavala, Yolanda Campos-Pérez, Fernanda Ayala-Aceves, Jaime Carranza-Madrigal

485 **Incidencia de eclampsia en cuidados intensivos en Matamoros, Tamaulipas, México**
Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Mario Alberto Tinoco-Álvarez, Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Sol Zenith González-Mendoza

492 **Análisis fenotípico y de factores que afectan el tratamiento en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de apnea posicional del sueño en una población mexicana**
Luis Alberto Pérez-Ortiz, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Silvia García

502 **Dermatomiositis-polimiositis**
Ulises Mercado, Flor María Yocupicio, Holly Mercado

REVISIÓN SISTEMÁTICA

509 **Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19**
Carlos Alva-Díaz, Victor Velásquez-Rimachi, Cristian Morán-Mariños, Mariela Osores-Flores, Jorge Chachaima-Mar, Andrely Huerta-Rosario, Roberto A Molina, Oscar Rivera-Torrejón, Isabel Pinedo-Torres, Boris Verona-Mesia, Mariela Huerta-Rosario, Kevin Pacheco-Barrios, Tatiana Metcalf

CONTENTS

EDITORIAL

The new clinical normality
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

451 **Characteristics of health care-associated infections in a high specialty hospital of Yucatan, Mexico**
Darwin Torres-Erazo, Nelda Núñez-Caamal, Rodolfo Villalobos-Díaz, Maximiliano Durán-Falcón

460 **Association between mild normocytic anemia and frailty syndrome in geriatric patients**
Enrique Villarreal-Ríos, Delia María Medrano-Navarro, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez, Lidia Martínez-González, Juan Carlos Márquez-Solano

467 **Variability of hemoglobin levels and risk of mortality in patients with heart failure: survival analysis**
Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Miguel Ángel Ramos-Arrieta, Gerardo López-Cisneros

476 **Avocado has better endothelial effects than other foods in apparently healthy young men**
Luz María Prado-Zavala, Yolanda Campos-Pérez, Fernanda Ayala-Aceves, Jaime Carranza-Madrigal

485 **Incidence of eclampsia in intensive care in Matamoros, Tamaulipas, Mexico**
Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Mario Alberto Tinoco-Álvarez, Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Sol Zenith González-Mendoza

492 **Phenotypic analysis and factors affecting treatment in patients with sleep apnea syndrome and sleep positional apnea syndrome in a Mexican population**
Luis Alberto Pérez-Ortiz, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco, Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada, Silvia García

502 **Dermatomyositis/polymyositis**
Ulises Mercado, Flor María Yocupicio, Holly Mercado

SYSTEMATIC REVIEW

509 **Treatment guidelines for COVID-19 infected patients**
Carlos Alva-Díaz, Victor Velásquez-Rimachi, Cristian Morán-Mariños, Mariela Osores-Flores, Jorge Chachaima-Mar, Andrely Huerta-Rosario, Roberto A Molina, Oscar Rivera-Torrejón, Isabel Pinedo-Torres, Boris Verona-Mesia, Mariela Huerta-Rosario, Kevin Pacheco-Barrios, Tatiana Metcalf

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

530 **La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética**
Alberto C Frati-Munari

543 **COVID-19: lo que debemos saber en Colombia**
Santiago Forero-Saldarriaga

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

550 **Hipotensión arterial sistémica "esencial"**
Guillermo Murillo-Godínez

557 **Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19**
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, María Rodríguez-Armida, Carlos Alejandro Nava-Santana

562 **Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber**
Gabino Cervantes-Guevara, Enrique Cervantes-Pérez, Lorena A Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Pérez, Guillermo Alonso Cervantes-Cardona, Sol Ramírez-Ochoa, Martha C Martínez-Soto Holguín, Josué Isaías Ruiz-Gallardo, Gabriela Silva-González, Felipe Rivas-Rivera, Miguel Robledo-Valdez

CASOS CLÍNICOS

570 **Sarcoma de Kaposi asociado con VIH**
Nallely Alejandra Vázquez-Aguirre, Roberto Arenas-Guzmán, Eder Rodrigo Juárez-Durán

575 **Rabdomiólisis por esfuerzo**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, María Teresa Alonso-De León, Sofía Jimena Canales-Albarrán, José Halabe-Cherem

585 **Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica**
Luis Del Carpio-Orantes, Olga González-Segovia, Fernando Mojica-Ríos, Marco Pio Suárez-Manduano, Manuel Martínez-Rojas, Jorge Samuel Cortés-Román, Oscar Rodrigo Jiménez-Flores, Samuel Pascual-Epigmenio, Raymundo Ramírez-Rojas, Mario Antonio Ataxca-González

596 **Manejo integral del paciente con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva en un hospital de segundo nivel de atención**
Germán Ordoñez-Espinosa, Ana Gabriela Gallardo-Hernández, Ana Luisa Hernández-Pérez, Cristina Revilla-Monsalve, Manuel Gerardo Bermúdez-Ochoa, Nancy Edith Mejía-Velázquez, Inés López-Islas, Norma Angélica Hernández-Hernández, Alma Nayeli Guevara-García, Lillián Reveles-Zavala, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez

RINCÓN DEL INTERNISTA

607 **Ciencia Clínica**
Manuel Ramiro H

REVIEW ARTICLES

530 **Sulodexide decreases albuminuria in patients with diabetic nephropathy**
Alberto C Frati-Munari

543 **COVID-19: What we need to know in Colombia**
Santiago Forero-Saldarriaga

OPINION ARTICLES

550 **"Essencial" systemic arterial hypotension**
Guillermo Murillo-Godínez

557 **Immunity, inflammation and thrombosis. Trying to understand the infection due to COVID-19**
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, María Rodríguez-Armida, Carlos Alejandro Nava-Santana

562 **Nutritional considerations in hospitalized patients with COVID-19 infection: what the clinician should know**
Gabino Cervantes-Guevara, Enrique Cervantes-Pérez, Lorena A Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Pérez, Guillermo Alonso Cervantes-Cardona, Sol Ramírez-Ochoa, Martha C Martínez-Soto Holguín, Josué Isaías Ruiz-Gallardo, Gabriela Silva-González, Felipe Rivas-Rivera, Miguel Robledo-Valdez

CLINICAL CASES

570 **Kaposi's sarcoma associated to HIV**
Nallely Alejandra Vázquez-Aguirre, Roberto Arenas-Guzmán, Eder Rodrigo Juárez-Durán

575 **Stress rhabdomyolysis**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, María Teresa Alonso-De León, Sofía Jimena Canales-Albarrán, José Halabe-Cherem

585 **Severe pneumonia due to COVID-19 cured with conscious proning and tocilizumab. A report of a case and review of the pharmacological therapeutic evidence**
Luis Del Carpio-Orantes, Olga González-Segovia, Fernando Mojica-Ríos, Marco Pio Suárez-Manduano, Manuel Martínez-Rojas, Jorge Samuel Cortés-Román, Oscar Rodrigo Jiménez-Flores, Samuel Pascual-Epigmenio, Raymundo Ramírez-Rojas, Mario Antonio Ataxca-González

596 **Integral management of COVID-19 patients at the intensive care unit of a second-level hospital**
Germán Ordoñez-Espinosa, Ana Gabriela Gallardo-Hernández, Ana Luisa Hernández-Pérez, Cristina Revilla-Monsalve, Manuel Gerardo Bermúdez-Ochoa, Nancy Edith Mejía-Velázquez, Inés López-Islas, Norma Angélica Hernández-Hernández, Alma Nayeli Guevara-García, Lillián Reveles-Zavala, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez

THE INTERNIST'S CORNER

607 **Ciencia Clínica**
Manuel Ramiro H

NUEVO

NEXUS H®

Amlodipino 5mg / **HCTZ 12.5mg**

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

- **La combinación tiene una significativa disminución del riesgo de:**
  - **Infarto al miocardio**
  - **Enfermedad cerebrovascular**

NO. DE ENTRADA: 193300202C1807

Senosiain®

Revisar IPP:

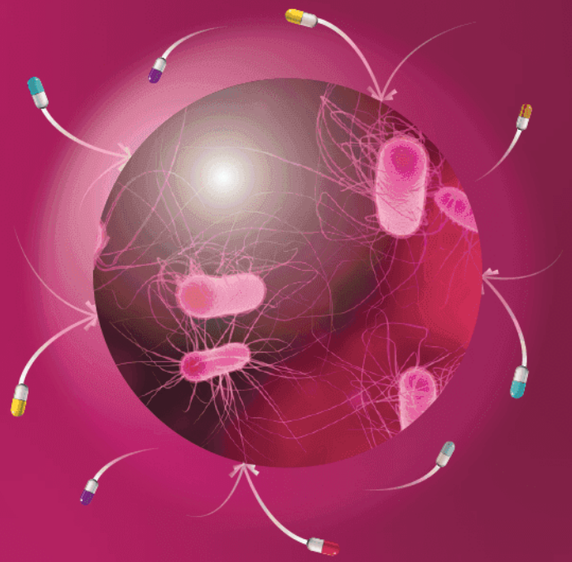
IPAL®

Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

Teniendo una cómoda posología:

- *Adultos*: dosis única de **3 g**
- *Niños:* dosis única de **2 g**



Fosfocil G.U. es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- Excreción de forma **inalterada.**
- **Buena** tolerancia.
- **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- **Amplio margen** de seguridad de uso.

Hecho en México por:
Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey 221,
Ex-Hacienda Sta. Rita,
Celaya, Gto. 38137 México

Reg. No. 216M2001 SSA IV
No. de entrada: 193300202C0576

FOSFGU-01A/cint-19

Itra®

Senosiain®

La nueva normalidad clínica

The new clinical normality.

Alberto Lifshitz

Reconocer que la pandemia de COVID-19 entraña y entrañará realidades nuevas es inevitable. La sociedad, ya desde ahora, ha cambiado y muchas actividades tienen que hacerse de manera diferente de como solían realizarse. Para empezar, la humanidad entera se ha visto exhibida ante una minúscula partícula, ubicada en los límites entre lo vivo y lo inerte, que ha atentado una vez más contra la soberbia y la arrogancia de *homo sapiens*; el rey de la creación se ha visto nuevamente doblegado ante un enemigo más poderoso y ha tenido que mostrar, sin embozos, su real fragilidad y vulnerabilidad.

El confinamiento nos puso a prueba: cómo vivir sin salir, cómo ejercer la profesión desde casa. Exponerse no es una opción. Ir a trabajar aun enfermo para dar muestra de profesionalismo es suicida. Abdicar de ciertas pautas que defendimos siempre, como evitar la consulta telefónica o electrónica, o prescindir de la exploración física directa, ahora resulta prudente. Aprendimos a apreciar lo que perdimos, a convivir de otra manera, leer con placidez y sin prisa, escribir las reflexiones y no dejarlas pasar. Revalorar el tiempo, la inercia. Asumir la disciplina autoimpuesta, rescatar el valor de las relaciones personales no solo en términos de negocios y conveniencias laborales, sino en términos afectivos y solidarios, encontrar el sentido de nuestras actividades, convivir con las diversas culturas, entender mejor a los demás, apreciar la soledad, rejerarquizar valores intermedios, reivindicar el ocio creativo, revalorar la dimensión del tiempo.

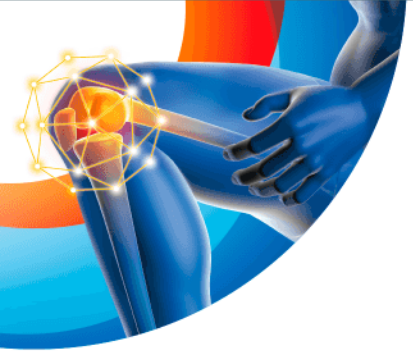
Viene una transformación de la práctica clínica. No es sólo adaptarse a condiciones sanitarias y económicas diferentes, sino reconsiderar lo deleznable del imperio del ser humano, el desaire de lo superfluo, el auténtico respeto al medio ambiente y la fragilidad de la salud. Probablemente ya no podamos mostrar la cara en la interacción

Secretaría de Enseñanza Clínica, Internado Médico y Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

con los pacientes y toda la expresión facial no verbal menguará su magia. Limitaremos la contigüidad física, explorando con guantes bajo una diferente sensibilidad táctil. Los efectos sobre la confianza interpersonal y la relación médico-paciente se sentirán distintos. Se refuerzan la telemedicina, las videollamadas, las consultas digitales, todo lo cual requerirá una nueva regulación y capacitación. Mucho de lo que aprendimos va perdiendo vigencia. Las prescripciones a distancia también ameritarán una regulación apropiada. Muchas afirmaciones no podrán ser corroboradas y se tendrá que confiar en el otro aun sin pruebas. La robótica médica acelerará su desarrollo y los médicos tendremos que estar al acecho sobre su desempeño y sus limitaciones. La educación continua necesariamente será a distancia y habrá que aprender no tanto sobre el uso de los artefactos tecnológicos como sobre el comportamiento de los interactuantes.

Además, el sistema público de salud ha mostrado sus deficiencias y ha sufrido graves limitaciones en su apoyo y la medicina privada enfrentará las de la severa crisis económica, de modo que tendrá que haber nuevas alternativas.

La normalidad será otra; la visión romántica de la clínica ya no será. El virus nos alecciona para una naturalidad más eficiente que nos aleja de propagar enfermedad y nos aproxima a hacer honor a nuestra misión original, con diferentes obstáculos y barreras.



NUEVO

mylreg®

Sulfato de Glucosamina
Cristalino de prescripción (SGCp)

El **original** es **distinto**

(SGCp) 1.5 g **una vez al día** es el **Tratamiento de primera elección** en **OA** de rodilla leve a moderada[14]

- **Efectivo** en el alivio de dolor y mejoría de la función a largo plazo [5,15]
- **Reduce** la incidencia de cirugía de reemplazo total de articulación [6]
- **Retrasa** la progresión de OA[7]
- **Reduce** consumo de AINEs [4]

Respaldado con más de 25 estudios clínicos evaluando a más de 7,000 pacientes con **OA** de rodilla.[4,5,6,7,14,15]

Reg. No. 126M2018 SSA IV

MYLRINT00219

No. De Aviso 193300202C6672

4. Rovati LC et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescuenon-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. Semin Arthritis Rheum 2016; 45 (4 Suppl): S34-41.
5. Bruyère O, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum. 45 (2016) S12-S17.
6. Bruyère O, et al. Total joint replacement after glucosamine sulfate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cart 2008; 16:254-60.
7. Runhaar J et al. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the prevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. Semin Arthritis Rheum 2016; 45 (4 Suppl): S42-8.
14. Bruyère. O et al. A consensus statement on the European Sociaty for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. Seminars in Arthritis and Rheumatism 45 (2016)S3-S11.
15. Eriksen P et al. Risk of Bias and Brand Explain the Observed Inconsistency in Trials on Glucosamine for Symptomatic Relief of Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Arthritis Care Res. 2014 Dec; 66 pp:1844-55.

Consulte la IPP

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 451-459.

Características de las infecciones asociadas con la atención de la salud en un hospital de tercer nivel de Yucatán, México

Characteristics of health care-associated infections in a high specialty hospital of Yucatan, Mexico.

Darwin Torres-Erazo,[1] Nelda Núñez-Caamal,[1] Rodolfo Villalobos-Díaz,[2] Maximiliano Durán-Falcón[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Las infecciones asociadas con la atención de la salud son un grave problema de salud pública, por el alto efecto en la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia y características microbiológicas de las infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal y descriptivo, efectuado de enero a diciembre de 2017, en el que se seleccionaron los casos de infecciones asociadas con la atención de la salud según los criterios de la NOM-045 documentados por el servicio de Epidemiología en la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Se obtuvieron cultivos y antibiogramas del departamento de Microbiología del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

RESULTADOS: Se identificaron 225 casos, equivalente a una tasa de 7.25 casos/1000-días de estancia intrahospitalaria. El servicio con mayor prevalencia fue el de Medicina Interna con 67 casos (29.7%) y el sitio más frecuente correspondió a infecciones de vías urinarias asociadas con catéter urinario en 64 casos (28%). Se obtuvieron aislamientos microbiológicos en 206 pacientes, se identificaron gérmenes gramnegativos en 75.7%, de los que 61 casos (29.6%) correspondieron a *E. coli*.

CONCLUSIONES: La caracterización epidemiológica y microbiológica de las infecciones asociadas con la atención de la salud es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas encaminadas a disminuir su efecto en la salud pública e institucional porque son un fenómeno dinámico en el tiempo, incluso dentro de un mismo hospital o servicio hospitalario.

PALABRAS CLAVE: Infecciones asociadas a la atención de la salud; infecciones nosocomiales; Yucatán; resistencia antimicrobiana.

Abstract

BACKGROUND: Health care-associated infections are a serious issue regarding public health, due to the impact in morbidity, mortality and hospitality costs.

OBJECTIVE: To determine the prevalence and microbiological characteristics of health care-associated infections in the High Specialty Regional Hospital of Yucatan, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional and descriptive study was done from January to December 2017. The total cases of health care-associated infections documented by the epidemiology department were selected, according to the NOM-045. We obtained cultures and antimicrobial susceptibility testing from the microbiology department of High Specialty Regional Hospital of Yucatan, Mexico.

RESULTS: A total of 225 cases of health care-associated infections were identified, obtaining a rate of 7.25/1000 days of hospital stay. The medical service with highest prevalence was Internal Medicine with 67 cases (29.7%), and the most frequent infection site was catheter associated-urinary tract infections with 64 cases (28%). We obtained microbiologic cultures in 206 patients, of which 75.7% were gramnegative bacteria, of these, *E. coli* was predominant with 61 cases (29.6%).

[1] Unidad de Infectología y Vigilancia Epidemiológica.
[2] Coordinación de Enseñanza e Investigación.
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 14 de mayo 2019
Aceptado: 30 de julio 2019

Correspondencia
Darwin Torres Erazo
darwintorresera@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Torres-Erazo D, Núñez-Caamal N, Villalobos-Díaz R, Durán-Falcón M. Características de las infecciones asociadas con la atención de la salud en un hospital de tercer nivel de Yucatán, México. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 451-459.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3188

CONCLUSION: The epidemiological and microbiological characterization of health care-associated infections is fundamental for the development of preventive strategies aimed at reducing their impact on public and institutional health since they are a dynamic phenomenon over time, even within the same hospital or hospital service.

KEYWORDS: Health care-associated infections; nosocomial infections; Yucatan; antimicrobial resistance.

ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones asociadas con la atención de la salud son el evento adverso más frecuente durante la prestación sanitaria y se consideran un serio problema de salud pública por el alto efecto en la morbilidad, mortalidad y los costos hospitalarios,[1] lo que, a su vez, incrementa los años de vida ajustados por discapacidad, debido a las muertes prematuras y las secuelas que ocasiona.[2]

La prevalencia mundial de las infecciones asociadas con la atención de la salud es difícil de estimar debido a falta de estudios epidemiológicos bien diseñados, sobre todo en países subdesarrollados.[3] En América Latina los datos disponibles corresponden a trabajos puntuales que reflejan situaciones específicas de los servicios de salud o, en el mejor de los casos, de algunos países.[4] A pesar de estas limitaciones epidemiológicas, datos de la OMS estiman una prevalencia en países en vías de desarrollo e industrializados de 10.1 y 7.6%, respectivamente, siendo claramente mayor la prevalencia y tasa de letalidad en los países con limitaciones económicas y de infraestructura sanitaria.[1]

En cuanto al aspecto microbiológico de las infecciones asociadas con la atención de la salud, en todo el mundo los bacilos gramnegativos destacan como agentes etiológicos predominantes, con especial insistencia en la familia *Enterobacteriaceae* y los no fermentadores (*Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp).[5,6] Entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* es el de mayor predominio, teniendo gran importancia en este contexto las cepas resistentes a meticilina, sobre todo asociadas con infecciones en accesos vasculares.[7,8] Asimismo, ha sido alarmante el incremento en la prevalencia de microorganismos resistentes a múltiples fármacos vinculado con infecciones asociadas con la atención de la salud en todo el mundo,[9,10] sobre todo por el continuo surgimiento y diseminación de cepas de gramnegativos con fenotipo BLEE+ y productoras de carbapenemasas.[11,12]

En nuestro país, la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas con la atención de la salud está a cargo de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Esta plataforma reportó un total de 61,969 casos notificados de infecciones asociadas con la atención de la salud en México durante 2015; los sitios de infección más comunes por orden descendente de frecuencia fueron: las infecciones del torrente sanguíneo (24%), neumonías asociadas y no asociadas con ventilador (20.7%), infecciones de las vías urinarias (15.7%) e infecciones de herida quirúrgica (15%). Los microorganismos vinculados con más frecuencia fueron: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *A. baumanii*. La distribución de estos microorganismos

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3188

es variable dependiendo del grupo de edad, sitio de infección o servicio analizado.[13]

Debido al alto efecto que tienen estas infecciones en las instituciones y la salud pública del país, el objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia y características microbiológicas de las infecciones asociadas con la atención de la salud documentadas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) en 2017. Los resultados preliminares de este trabajo se presentaron parcialmente en el XLI Congreso Nacional de Medicina Interna en 2018.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y descriptivo en el que se recolectaron datos provenientes de la RHOVE, así como de la base de datos de los departamentos de Epidemiología e Infectología del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Se seleccionaron los casos confirmados de infecciones asociadas con la atención de la salud de enero a diciembre de 2017, según los criterios y normativas establecidas por la NOM-045 y el manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la RHOVE. De estas mismas fuentes de información se obtuvieron datos demográficos de los casos detectados, como: género, edad, sitio de infección y servicio de origen.

Del departamento de Microbiología se obtuvieron los cultivos realizados durante el periodo de estudio, incluyendo el perfil de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana. Se utilizaron como punto de corte para la susceptibilidad/resistencia antimicrobiana los parámetros establecidos por la *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, por sus siglas en inglés).[14] La información se ingresó en una plataforma de Excel, clasificando los datos según el servicio de identificación, sitio de infección, gérmenes aislados, perfil de resistencia antimicrobiana, edad y género. Los resultados se expresaron mediante estadística descriptiva, en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Durante 2017 se identificaron 225 casos de infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, equivalente a una tasa de 7.25 casos/1000-días de estancia intrahospitalaria. El intervalo de edad con mayor prevalencia de infecciones asociadas con la atención de la salud fue de 46 a 64 años, con un número total de 97 casos (43%); el género más prevalente fue el femenino con 51%.

El servicio con mayor tasa de infecciones asociadas con la atención de la salud fue el de Medicina Interna con 67 casos (29.7%), seguido por Cirugía General con 40 (17.7%) y UCI-adultos con 38 (16.8%). Los sitios de infección más frecuentes correspondieron a infecciones urinarias (IVU) asociadas con catéter urinario en 64 casos (28%), seguidas de neumonías asociadas con ventilador (14.6%) e infecciones incisionales superficiales (12%). La distribución de los sitios de infección se muestra en la **Figura 1**.

Los gramnegativos fueron el grupo con mayor prevalencia en las infecciones asociadas con la atención de la salud de nuestro hospital, fueron responsables de 68.9% de los casos confirmados. Se obtuvo aislamiento microbiológico en 206 de los 225 casos, predominando *E. coli* con 67 casos (29.6%), seguido de *K. pneumoniae* (16%) y *P. aeruginosa* (13.5%). Entre los grampositivos, el microorganismo aislado con más frecuencia fue: *E. faecalis* con 15 (7.2%). Se obtuvieron 14 aislamientos micóticos, correspondiendo a cepas de *Candida,* sobre todo *C. tropicalis* (71%) y *C. albicans* (21%). La distribución de los microorganismos aislados se muestra en la **Figura 2.**

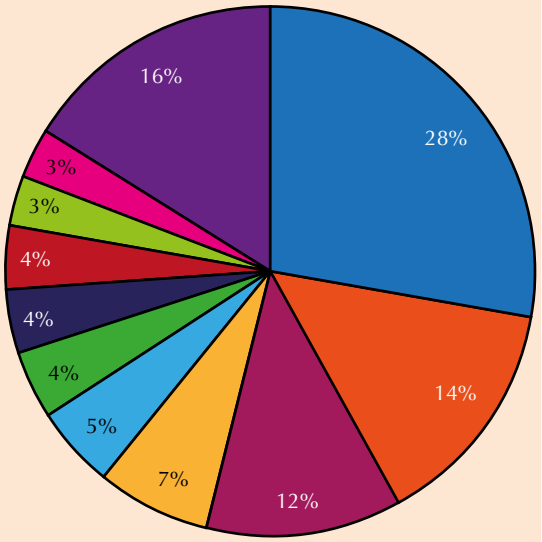


Figura 1. Distribución de los sitios de las infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante 2017.

Con respecto al perfil de resistencias antimicrobianas, se encontraron elevados porcentajes de resistencia a betalactámicos en los gramnegativos relacionados con infecciones asociadas con la atención de la salud, así como resistencias a ciprofloxacino en 81% de las cepas de *E. coli* aisladas. Asimismo, se evidenciaron bajos porcentajes de resistencia a amikacina y TMP-SMX. En la **Figura 3** se muestra el perfil de resistencia antimicrobiana de los principales microorganismos de nuestro hospital. Entre los grampositivos, la distribución de los perfiles de resistencia fue más heterogénea, destacando la resistencia a clindamicina en 93% de las cepas de *E. faecalis*, así como resistencia a oxacilina en 22% de las cepas de *S. aureus* aisladas. Se observó baja resistencia a vancomicina en los principales grampositivos aislados, incluyendo *Enterococos* (resistencia aproximada de 10%).

DISCUSIÓN

Las infecciones asociadas con la atención de la salud son un importante problema de salud pública debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de salud.[2]

Los resultados de este estudio mostraron que las infecciones de vías urinarias asociadas con catéter urinario fueron el principal sitio de infección en las infecciones asociadas con la atención de la salud de nuestro hospital, siendo responsables de 28% de las mismas, lo que contrasta con otros estudios nacionales, en los que las bacteriemias[13] y neumonías[15] ocupan los primeros lugares. Estos hallazgos difieren incluso de lo reportado en nuestro hospital durante 2015 en un estudio similar, en donde las infecciones de vías urinarias asociadas con catéter urinario ocuparon el tercer lugar (36 casos),[16] lo que traduce incremento de 77% en comparación con ese año. Este aumento probablemente sea secundario al incremento en la colocación de sondas urinarias innecesarias o con indicación injustificada, así como a la ausencia de una técnica adecuada de colocación o cuidado por parte del personal hospitalario, considerando que en la bibliografía se reportan

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3188

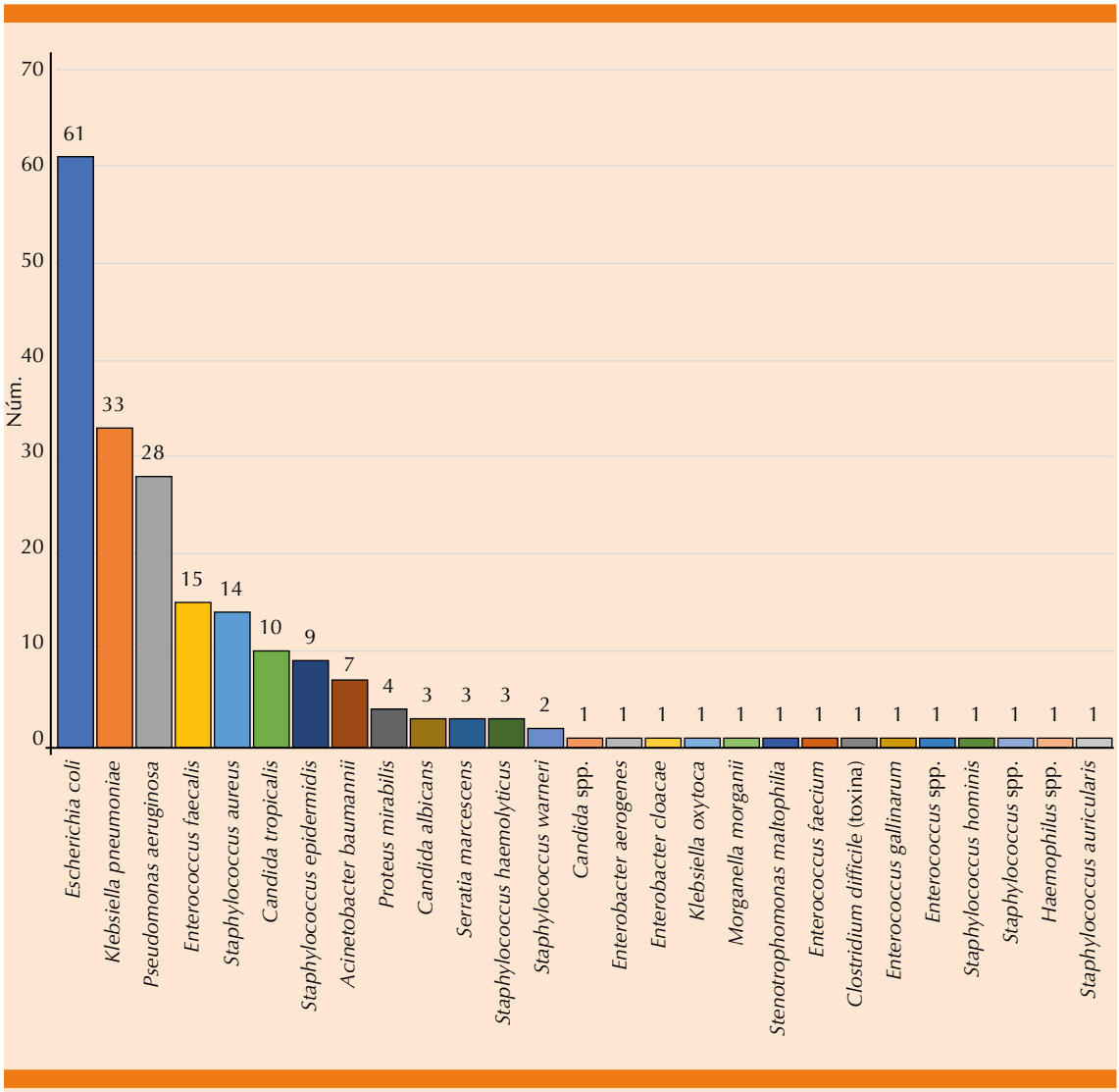


Figura 2. Distribución de los microorganismos aislados en las infecciones asociadas con la atención de la salud del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante 2017 (n = 206).

como principales factores de riesgo modificables de estas infecciones: la permanencia prolongada del catéter urinario (sobre todo después de siete días),[17] la falta de apego a una técnica aséptica de colocación,[18] así como ausencia de un sistema cerrado de drenaje.[19] Tomando en cuenta estos hallazgos, desde inicios de 2018, la dirección de gestión de calidad y atención hospitalaria de enfermería del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán creó una brigada de enfermería que se dedica a la supervisión y vigilancia de las sondas urinarias en el hospital, con el propósito de asesorar y supervisar la correcta colocación, cuidados y retiro de estos dispositivos en áreas particularmente críticas, como UCI, quirófanos y hospitalización.

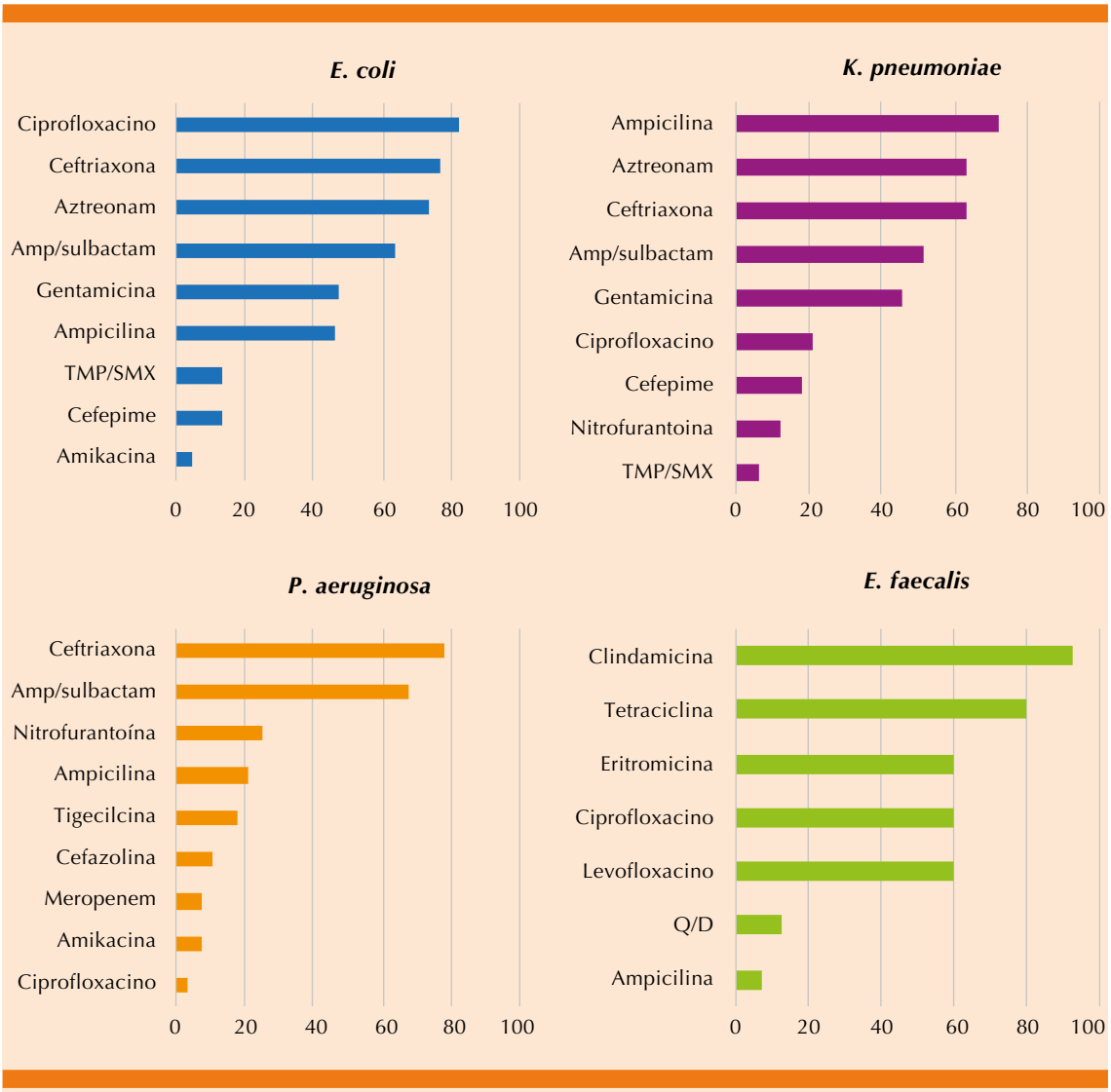


Figura 3. Perfil de resistencias antimicrobianas de los principales microorganismos aislados. TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; Q/D: quinupristina-dalfopristina.

Los resultados y el efecto de esta estrategia aún están pendientes de obtenerse y comunicarse.

Los cambios en la distribución de las infecciones asociadas con la atención de la salud no solo se limitaron al sitio de infección, sino también al servicio donde se identificaron. En este trabajo, el servicio de Medicina Interna tuvo la mayor prevalencia de infecciones asociadas con la atención de la salud en 2017 en comparación con 2015, año en que esas infecciones predominaron en UCI-A.[16] Uno de los factores que pudo haber repercutido en este cambio de prevalencia es el hecho de que a partir de octubre de 2017 se implementó un programa de optimización y prescripción responsable de antimicrobianos en el hospital, con insistencia en áreas donde se hacía mayor prescripción de antibióticos de am-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3188

plio espectro, como UCI-A, admisión continua y algunos servicios clínicos, como Hematología. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de otros trabajos que han demostrado que los programas de optimización de antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Programs*) repercuten en las infecciones asociadas con los cuidados de la salud y la resistencia bacteriana en los hospitales.[20,21] Un segundo factor adicional que pudo haber contribuido a esta reducción de la prevalencia de infecciones asociadas con la atención de la salud en UCI-A es que el servicio de enfermería del hospital implementó un protocolo de investigación denominado *Baño de clorhexidina para prevenir infecciones asociadas con la atención de la salud en terapia intensiva*, cuyo efecto puede contribuir a reducir las infecciones asociadas con la atención de la salud (aunque su eficacia sigue siendo controvertida),[22,23] pero que, sin duda, apoyó los esfuerzos para limitar las infecciones dentro de la unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a la distribución de los principales microorganismos aislados en las infecciones asociadas con la atención de la salud, los hallazgos de este trabajo son comparables con los de otros estudios nacionales[13,15] e internacionales,[5,24] donde también predominan los gramnegativos, particularmente *E. coli*, que se reporta como el principal microorganismo asociado con infección de vías urinarias de adquisición nosocomial.[25-27] Este hallazgo explica, en parte, la relación entre el principal sitio de infección y el microorganismo aislado con más frecuencia. No obstante, otros microorganismos de interés hospitalario documentados en este trabajo fueron *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, que representan, en conjunto, 29.5% de nuestras infecciones asociadas con la atención de la salud.

En contraste, *S. aureus* tuvo baja prevalencia como causa de infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán al ocupar el quinto lugar con perfil de resistencia a meticilina en 22% de las cepas aisladas. Este hallazgo tiene importancia epidemiológica porque se encuentra incluso por debajo de lo reportado en otras series.[28-30] No se encontraron resistencias a vancomicina en este microorganismo, ni tampoco en las cepas de *E. faecium* aisladas, lo que contrasta con lo reportado en la bibliografía, debido a que habitualmente se reportan cifras más altas de resistencia a vancomicina en este microorganismo.[31,32]

Los hallazgos del perfil de resistencia-susceptibilidad de los microorganismos aislados en las infecciones asociadas con la atención de la salud de este trabajo tienen particular punto de interés debido a que en 2017 más de la mitad de todos los cultivos obtenidos en el hospital correspondían a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae,* que tenían un fenotipo productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), así como la capacidad de desarrollar carbapenemasas hasta en 55% de las cepas de *P. aeruginosa*. Este hallazgo no difiere de lo reportado en la bibliografía internacional[33-35] y en el caso de nuestra institución probablemente se relacione con la administración extendida y poco responsable de cefalosporinas de segunda y tercera generación en todos los casos en los que se requiere un antimicrobiano, lo que, sin duda, repercute en la presión selectiva bacteriana que causa las infecciones asociadas con la atención de la salud en nuestro hospital.

En relación con el desafío de la resistencia bacteriana, el programa de control y administración responsable de antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Program*) que se implementó en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán desde finales de 2017 busca alcanzar un efecto en la resistencia bacteriana y sus resultados aún están en evaluación. La evidencia muestra que esta estrategia[36] y otras como

la terapia antimicrobiana desescalonada[37] ayudan a mejorar las características microbiológicas y a contener o disminuir la resistencia antimicrobiana intrahospitalaria. Actualmente estas medidas se llevan a cabo en nuestro hospital y se han reforzado las estrategias básicas, como en la educación y promoción de la higiene y lavado de manos entre el personal hospitalario.[38]

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este trabajo son clara muestra de que las infecciones asociadas con la atención de la salud y su distribución son un fenómeno dinámico en el tiempo, incluso dentro de un mismo hospital o servicio hospitalario.[39] En el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán las infecciones de vías urinarias asociadas con catéter urinario fueron la principal causa de infecciones vinculadas con la atención de la salud durante 2017 con predominio marcado por gérmenes gramnegativos resistentes, particularmente *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* productoras de BLEE. Las estrategias dirigidas al control y la vigilancia de las infecciones asociadas con la atención de la salud en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán deben continuar para mantenerse con las mismas tasas de infección anual y reajustarse de manera cíclica y continua para repercutir en la morbilidad y mortalidad, la resistencia bacteriana y la inversión económica asociada con ellas en el largo plazo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. WHO Library 2011.
2. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Módulo III: información para gerentes y personal directivo. OPS 2012.
3. Murni I, Duke T, Triasih R, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Prevention of nosocomial infections in developing countries, a systematic review. Paediatr Int Child Health 2013; 33(2): 61-78. doi: 10.1179/2046905513Y.0000000054
4. Allegranzi B, Bagheri NS, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care associated infections in developing countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2011; 377: 288-41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4
5. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. Antimicrobial resistance in hospital- acquired gram negative bacterial infections. Chest 2015; 147(5): 1413-1421. doi: 10.1378/chest.14-2171
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302(21): 2323-2329. doi: 10.1001/jama.2009.1754
7. Calfee D. Trends in community *versus* health care-acquired methicilin-resistance *Staphylococcus aureus* infections. Curr Infect Dis Rep 2017; 19: 48. doi: 10.1007/s11908-017-0605-6
8. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, 2014. CDC 2014; 1-3.
9. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization 2014.
10. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78(4): 443-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.025
11. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62 (9): 165-170.
12. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. BMC Infect Dis 2015; 15: 313. doi: 10.1186/s12879-015-1054-1
13. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica. Informe Anual 2015 de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud, México, 2016: 9-10.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23rd ed. Document M100-S23.
15. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Medición de la Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Públicas de Salud. Secretaría de Salud 2011: 15-49.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3188

16. Torres D, Domínguez J, Buenfil L, Cicero M. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en un hospital de alta especialidad de Yucatán. Enf Inf Microbiol 2018; 38(2): 44-49.
17. Galiczewzki JM. Interventions for the prevention of catheter associated urinary tract infections in intensive care unit: an integrative review. Intensive Crit Care Nurs 2016; 32: 1-11. doi: 10.1016/j.iccn.2015.08.007
18. Li F, Song M, Xu Linxia, Deng B, Zhu S, Li X. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Adv Nurs 2019. doi: 10.1111/jan.13863
19. Chenoweth C, Gould C, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 2014; 28:105-119. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.002
20. Cheon S, Kim MJ, Yun SJ, Moon JY, Kim YS. Controlling endemic multidrug-resistance *Acinetobacter baumanii* in intensive care units using antimicrobial stewardship and infection control. Korean J Intern Med 2016; 31: 367-374. doi: 10.3904/kjim.2015.178
21. Baur D, Gladstone BP, Burket F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacoconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017; 17: 990-1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
22. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(4): 369-378. doi: 10.1001/jama.2014.18400
23. Frost SA, Hou YC, Lombardo L, Metcalfe L, Lynch JM, Hunt L, et al. Evidence for the effectiveness of chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive-care patient: a trial sequential meta-analysis. BMC Infects Dis 2018; 18: 679. doi: 10.1186/s12879-018-3521-y
24. Peleg Y, Hooper C. Hospital-acquired infections due to gram negative bacteria. N Engl J Med 2010; 362 (19): 1801-1813. doi: 10.1056/NEJMra0904124
25. Tandogdu Z, Wagenlehner, F. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 2016; 29 (1): 73-79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228
26. Huang LF, Lo YC, Su LH, Chang CL. Antimicrobial susceptibility patterns among *Escherichia coli* urinary isolates from community-onset health care-associated urinary tract infection. J Formosan Med Assoc 2014. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.01.009
27. Hadifar S, Moghoofei M, Nematollahi S, Ramazanzadeh R, Sedighi M, Salehi-Abargouei A, et al. Epidemiology of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: A systematic review and meta-analysis. Jpn Infect Dis 2017; 70 (1): 19-25. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.652
28. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017; 16: 50. doi: 10.1186/s12941-017-0222-0
29. Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn R. National prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in inpatients at United States health care facilities, 2010. Am J Infect Control 2012; 40: 194-200. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.001
30. Guzmán M, Mejía C, Isturiz R, Álvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, et al. Epidemiology of meticilin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 304-308. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.005
31. Arias C, Murray B. The rise of the *Enteroccocus*: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol 2012; 10 (4): 266-278. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.005
32. Cercenado E. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29 (Supl 5):59-65. DOI: 10.1016/S0213-005X(11)70045-3
33. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8: 159-166. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0
34. Ponce A, Rodríguez E, Morfin R, Cornejo D, Tinoco JC, Martínez A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(1):1-14. doi: 10.1086/668770
35. Jacoby G, Munoz-Price L. The new B-lactamase. N Engl J Med 2005; 352: 380-391. doi: 10.1056/NEJMra041359
36. Septimus EJ. Antimicrobial resistance: An antimicrobial/diagnostic stewardship and infection prevention approach. Med Clin North Am 2018; 102 (5): 819- 829. doi: 10.1016/j.mcna.2018.04.005
37. Inweregbu K, Dave J, Pittard A. Nosocomial infections. Continuing Educ Anaesth Crit Care Pain 2005; 5: 14-1. https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki006
38. Lee C, Cho I, Jeong B, Lee S. Strategies to minimize antibiotic resistance. Int J Environ Res Public Health 2013; 10: 4274-4305. doi: 10.3390/ijerph10094274
39. Diaz LM, Medina M, Duque AC, Migueléz R. Aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes con infecciones asociadas a la salud. Rev Cubana Med 2017; 56(3):197-210.

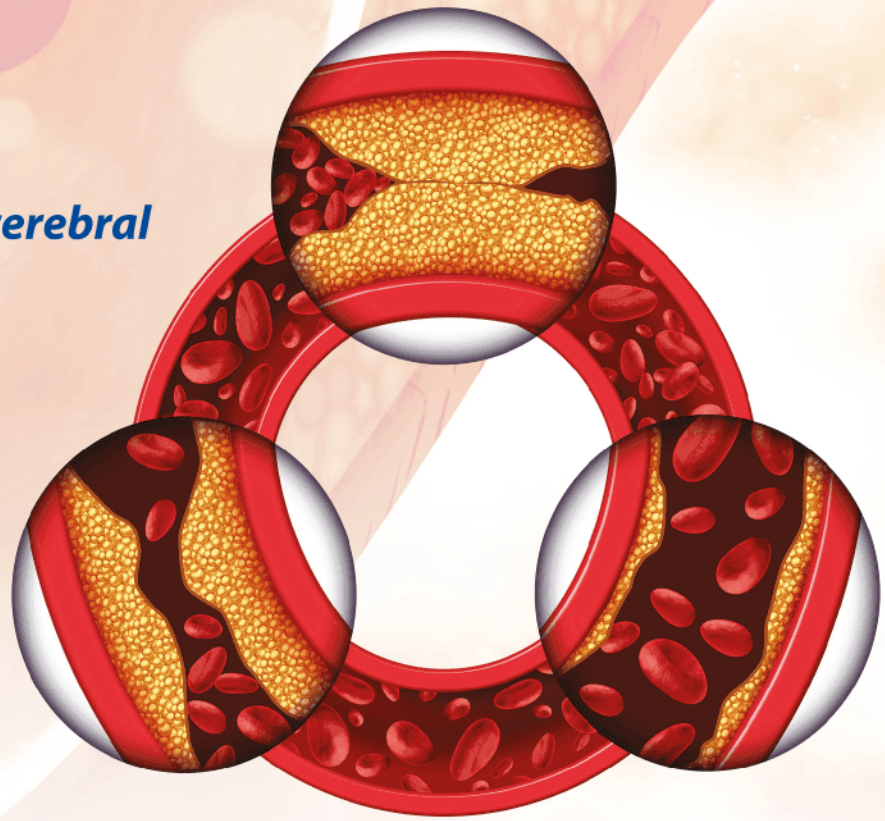
Gantena

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente

Las **enfermedades cardiovasculares** siguen siendo la **primera causa de muerte en el mundo** y el factor común de estas entidades es la elevación del **colesterol LDL**.

- ***Infarto al miocardio***
- ***Accidente vascular cerebral***
- ***Coronariopatía***



Estudios clínicos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular alto, sugieren que mientras mayor sea la **disminución de los niveles de colesterol LDL**, menor será el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

GANT-01A-18 No. de entrada: 183300202C1385

Cetus

Senosiain®

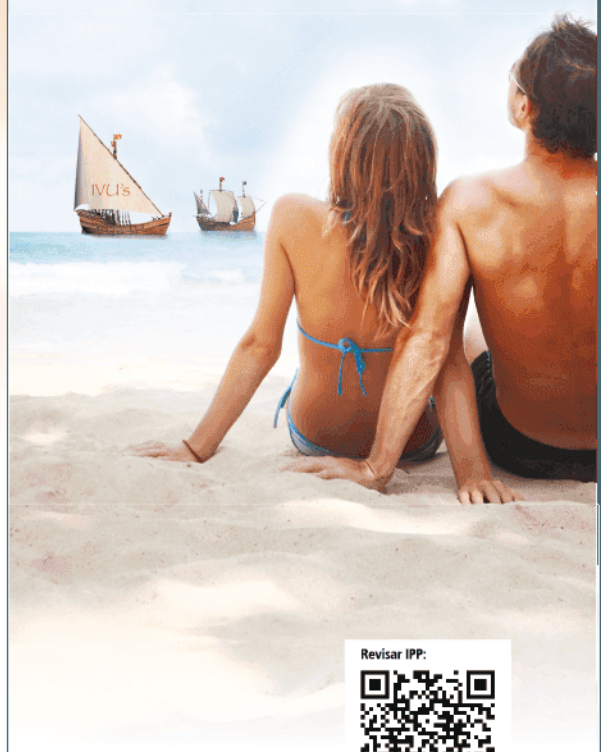
Ciproflox DM

Difusión matricial controlada

- Alivia los síntomas de cistitis, pielonefritis y prostatitis
- Previene complicaciones y recurrencias

Ciproflox DM

Una vez al día



Revisar IPP:

CIPRDM-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 183300202C5204

ALTIA

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 460-466.

Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos

Association between mild normocytic anemia and frailty syndrome in geriatric patients.

Enrique Villarreal-Ríos,[1] Delia María Medrano-Navarro,[1,2] Emma Rosa Vargas-Daza,[1] Liliana Galicia-Rodríguez,[1] Lidia Martínez-González,[1] Juan Carlos Márquez-Solano[3]

Resumen

ANTECEDENTES: En la bibliografía se ha señalado que la prevalencia de anemia en pacientes con fragilidad es de 52% y se ha observado que el riesgo de cursar con fragilidad aumenta cuanto menor es la concentración de hemoglobina.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre anemia normocítica leve con fragilidad en pacientes geriátricos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal comparativo efectuado de octubre a diciembre de 2018 con pacientes mayores de 60 años. El grupo 1 estuvo integrado por pacientes con anemia normocítica leve y el grupo 2 por pacientes sin anemia. La anemia se diagnosticó con base en las concentraciones séricas de hemoglobina de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. La fragilidad se estableció según los criterios propuestos por Linda Fried modificados por Ávila Funes.

RESULTADOS: Se incluyeron 49 pacientes por grupo. Se identificó asociación entre anemia y fragilidad, 70% de los pacientes con anemia tuvieron fragilidad y 48% de los que no tenían anemia también la reportaron (p = 0.04). La agrupación de pacientes robusto-prefrágil al compararla con los pacientes frágiles identificó una asociación estadísticamente significativa con la anemia (p = 0.03 y RM = 2.52). La probabilidad de padecer fragilidad a partir de la hemoglobina con concentraciones inferiores a 13.5 es superior a 50%.

CONCLUSIÓN: Se demostró asociación entre anemia y síndrome de fragilidad.

PALABRAS CLAVE: Anemia; fragilidad; envejecimiento.

Abstract

BACKGROUND: In the literature it has been pointed out that the prevalence of anemia in patients with frailty is 52% and it has been observed that the risk of acquiring frailty increases when amount of hemoglobin is lower.

OBJECTIVE: To determine the association between mild normocytic anemia and frailty syndrome in geriatric patients.

MATERIAL AND METHOD: A comparative cross-sectional study was done from October to December 2018 with patients older than 60 years of age. The study group was divided into two groups. Group 1: patients with mild normocytic anemia. Group 2: patients without anemia. Anemia was diagnosed based on the World Health Organization classification of hemoglobin levels. Frailty was based on the criteria proposed by Linda Fried and then modified by Avila Funes.

RESULTS: The size of the sample was of 49 patients per group. The study identified an association between anemia and frailty syndrome; 70% of patients diagnosed with anemia also had frailty syndrome and 48% of patients without anemia also had it (p = 0.04). The group of robust/pre-frail patients when compared with frail patients identified an association statistically significant with anemia (p = 0.03 and RM = 2.52). The probability of developing frailty based on lower hemoglobin levels lesser than 13.5 was greater than 50%.

CONCLUSION: This study demonstrated an association between anemia and frailty syndrome.

KEYWORDS: Anemia; Frailty; Aging.

[1] Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.
[2] Médico residente de Geriatría.
[3] Servicio de Geriatría.
Hospital General Regional núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.

Recibido: 17 de mayo 2019
Aceptado: 17 de junio 2019

Correspondencia
Enrique Villarreal Ríos
enriquevillarrealrios@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Villarreal-Ríos E, Medrano-Navarro DM, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L y col. Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 460-466.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3197

ANTECEDENTES

La población mundial comienza a envejecer, actualmente 12% de la población es mayor de 60 años; sin embargo, se espera que en 2050 ascienda a 22%, esto debido al aumento en la esperanza de vida que conlleva incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas.[1]

La anemia se traduce como concentraciones de hemoglobina menores de 13 g/dL en hombres y menores de 12 g/dL en mujeres; de acuerdo con la severidad se clasifica en leve (entre 11 y 12 g/dL en mujeres y entre 11 y 13 g/dL en hombres), moderada (entre 8 y 11 g/dL) y severa (menor a 8 g/dL); cuando la clasificación identifica el volumen corpuscular medio las categorías incluyen microcítica (menor a 82 fl), normocítica (entre 82 y 98 fl) y macrocítica (mayor a 98 fl).[2-4]

La incidencia aumenta con la edad, en pacientes mayores de 80 años se identifica incidencia de 23% y en pacientes hospitalizados de 60%.[5] En el anciano la causa es multifactorial debido a que todos los mecanismos fisiopatológicos son posibles y simultáneos; en 34% de los casos se debe a deficiencias nutricionales, en 33% es secundaria a enfermedades crónicas (incluida la insuficiencia renal, la inflamación crónica, enfermedades oncológicas y reumáticas) y en 33% no se identifica la causa.[6]

Por lo general la anemia en el anciano se manifiesta con ausencia de síntomas o, bien, como un signo que marca el inicio de otra enfermedad, predominantemente es leve (65%) y normocítica. En geriatría las anemias que se encuentran entre 10 y 11 g/dL de hemoglobina se asocian con mayor mortalidad (47.9%) y morbilidad.[7]

Asimismo, la fragilidad es un síndrome geriátrico que habla del declive en la reserva funcional de múltiples sistemas, causando vulnerabilidad ante enfermedad o eventos adversos y actuando como predictor de discapacidad y mortalidad.[8] En México 39% de las personas mayores de 60 años cursa con fragilidad.[9]

Para la identificación del fenotipo frágil se utilizan cinco criterios clínicos definidos por Linda Fried en 1990, incluyen disminución de la actividad física, pérdida involuntaria de peso, fatiga, disminución en la fuerza muscular y enlentecimiento de la marcha. Cuando se cuenta con tres o más criterios el paciente se considera frágil, entre uno y dos criterios el paciente se encuentra en estado de pre-fragilidad y la ausencia de criterios corresponde a la categoría robusto.[10]

En la bibliografía se ha señalado que la prevalencia de anemia en pacientes con fragilidad es de 52% y se ha observado que el riesgo de cursar con fragilidad aumenta cuanto menor es la concentración de hemoglobina.[11] En este contexto el objetivo del artículo es determinar la asociación entre anemia normocítica leve y fragilidad en pacientes geriátricos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal comparativo efectuado de octubre a diciembre de 2018 en pacientes mayores de 60 años atendidos en una institución de seguridad social de la ciudad de Querétaro, México.

Se analizaron dos grupos, el grupo 1, integrado por pacientes con anemia normocítica leve (concentraciones séricas de hemoglobina entre 11 y 13 g/dL para hombres y entre 11 y 12 g/dL para mujeres y VCM entre 85 y 95 fL). El grupo 2 estuvo integrado por pacientes que no tenían anemia.

Se trabajó con pacientes hospitalizados y la evaluación de la fragilidad contempló el comportamiento de la semana previa a la entrevista.

Se incluyeron pacientes que aceptaron contestar la entrevista y que contaran con registro de biometría hemática a su ingreso, pacientes con cuidador y que tuvieran menos de 48 horas de hospitalización. Se excluyeron los pacientes institucionalizados, los que tuvieron hospitalizaciones previas, transfusiones recientes, enfermedades oncológicas, reumatológicas, hipotiroidismo diagnosticado, hemorragia del tubo digestivo, enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1.73 m^2, neumopatía crónica, discapacidad física previa y enfermedad neurocognitiva.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos poblaciones asumiendo que en los pacientes con anemia 48% tenía fragilidad y en los pacientes sin anemia 28% tenía esta característica. La técnica muestral fue no aleatoria por cuota, utilizando como marco muestral el listado de pacientes hospitalizados en el servicio de geriatría.

Se estudió la edad, el sexo y las comorbilidades. La severidad de la anemia se definió de acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud, se consideró leve cuando la concentración de hemoglobina en el hombre se identificó entre 11 y 13 mg/dL y en mujeres entre 11 y 12 mg/dL. Todos los sujetos con anemia moderada y severa se eliminaron del estudio. La fragilidad se determinó usando los criterios de Linda Fried modificados por Ávila Funes,[12] se consideró robusto cuando el puntaje fue 0, prefrágil de 1 a 2 y frágil cuando el puntaje fue de 3 a 5.

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, desviación estándar, porcentajes, prueba de χ^2, razón de momios y prueba de T para poblaciones independientes, regresión logística simple y cálculo de probabilidad $(1/1+e^{-y})$.

El trabajo se registró ante el Comité de Investigación de la Institución y se contó con el consentimiento informado de los pacientes entrevistados.

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

RESULTADOS

El total de la muestra correspondió a 49 pacientes por grupo. La edad promedio de pacientes con anemia fue de 76.50 ± 10.22 años y en pacientes sin anemia de 73.88 ± 9.78 años (p = 0.21). En los pacientes con anemia y sin anemia 62.5 y 40% eran mujeres, respectivamente, estadísticamente estos valores son diferentes (p = 0.03).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las enfermedades crónicas degenerativas interrogadas en los pacientes y la existencia de anemia (**Cuadro 1**).

Se identificó asociación entre anemia y fragilidad, 70% de los pacientes con anemia mostraron fragilidad y 48% de los que no tenían anemia también la reportaron (p = 0.04). **Cuadro 2**

Cuando se comparan las categorías fragilidad y robusto con anemia hubo diferencia estadísticamente significativa (p = 0.03); cuando se agrupó fragilidad-prefrágil y se comparó con robusto la significación estadística se encontró en el límite (p = 0.06). En el **Cuadro 3** se muestra el resto de las comparaciones.

La agrupación de pacientes robusto-prefrágil, al compararla con los pacientes frágiles, identificó una asociación estadísticamente significativa con la anemia (p = 0.03 y RM = 2.52). **Cuadro 4**

La regresión logística simple para predecir fragilidad a partir de la anemia resultó estadísticamente significativa (χ^2 = 3.60, p = 0.05), la ecuación de

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3197

Cuadro 1. Comparación de la prevalencia de enfermedades crónicas en pacientes con y sin anemia

Enfermedades crónicas	Porcentaje		χ^2	p	RM	IC95%	
	Anemia	Sin anemia				Inferior	Superior
Diabetes tipo 2							
Sí	55.0	44.0	1.07	0.30	1.55	0.67	3.59
No	45.0	56.0					
Hipertensión arterial							
Sí	70.0	66.0	0.16	0.68	1.20	0.49	2.94
No	30.0	34.0					
Insuficiencia cardiaca							
Sí	7.5	20.0	2.81	0.09	0.32	0.08	1.27
No	92.5	80.0					
Cardiopatía isquémica crónica							
Sí	2.5	4.0	0.15	0.69	0.61	0.05	7.04
No	97.5	96.0					

Cuadro 2. Asociación entre anemia y fragilidad

	Porcentaje		χ^2	p
	Anemia	Sin anemia		
Frágil	70.0	48.0	6.21	0.04
Prefrágil	30.0	44.0		
Robusto	0.0	8.0		

Cuadro 3. Asociación de la anemia con la clasificación de fragilidad por grupos

	Porcentaje		χ^2	p
	Anemia	Sin anemia		
Prefrágil	100	84.6	2.06	0.15
Robusto	0.0	15.4		
Frágil	100	85.7	4.30	0.03
Robusto	0.0	14.3		
Frágil	70.0	52.2	2.84	0.09
Prefrágil	30.0	47.8		
Prefrágil-frágil	100	92.0	3.34	0.06
Robusto	0.0	8.0		

regresión refirió y = 3.605-0.245 (concentración de hemoglobina).

El cálculo de la probabilidad de padecer fragilidad a partir de la hemoglobina señaló que con

Cuadro 4. Asociación de la anemia con el grupo frágil y robusto-prefrágil

Categorías de fragilidad	Porcentajes		χ^2	p	RM	IC95%	
	Anemia	Sin anemia				Inferior	Superior
Frágil	70.0	48.0	4.40	0.03	2.52	1.05	6.06
Robusto/prefrágil	30.0	52.0					

concentraciones inferiores a 13.5 la probabilidad es superior a 50%. En el **Cuadro 5** se muestra la probabilidad de fragilidad por concentración de hemoglobina.

DISCUSIÓN

La importancia de este artículo radica en establecer la asociación entre anemia leve y la existencia de síndrome de fragilidad porque se ha visto que las concentraciones bajas de hemoglobina se asocian con la aparición de fragilidad, determinando que es un factor de riesgo independiente y modificable de padecer este síndrome.[13] Sin embargo, no se ha estudiado la asociación entre fragilidad y anemia leve normocítica, no obstante que este tipo de anemia es la que mayor prevalencia tiene en el anciano.[14,15]

Cuadro 5. Probabilidad de presentar fragilidad a partir de la concentración de hemoglobina

Probabilidad de fragilidad	Hemoglobina
0.801	9.0
0.780	9.5
0.759	10.0
0.735	10.5
0.711	11.0
0.685	11.5
0.658	12.0
0.629	12.5
0.600	13.0
0.571	13.5
0.540	14.0
0.509	14.5
0.479	15.0
0.448	15.5
0.418	16.0
0.388	16.5

Una limitante del estudio contempló el diagnóstico de síndrome de fragilidad, si bien es cierto se usó el fenotipo propuesto por Linda Fried, también es verdad que en pacientes hospitalizados es un poco complicado someter al paciente a una prueba de velocidad de la marcha y, aunado a ello, tampoco se contaba con un dinamómetro para la evaluación de la fuerza muscular, por lo que fue necesario recurrir a criterios de fragilidad modificados, con ellos es posible averiguar de manera indirecta la disminución de la fuerza muscular o la reducción de la velocidad de la marcha, este cuestionario ha demostrado ser estadísticamente similar a los criterios originales para el diagnóstico de fragilidad.

El estudio se realizó en pacientes hospitalizados porque de esta forma es posible mantener una población cautiva; sin embargo, se evaluó el estado premórbido tomando al ingreso a hospitalización el primer reporte de hemoglobina para establecer el diagnóstico de anemia, habiendo aplicado los criterios de exclusión los que tenían enfermedades asociadas con anemia normocítica leve o que por su fisiopatología pudieran alterar las concentraciones de hemoglobina en rangos no anémicos, pero que pueden o no cumplir criterios de fragilidad, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La intención de este estudio no es identificar prevalencia de fragilidad; no obstante, puede

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3197

señalarse que hubo prevalencia de fragilidad en pacientes anémicos y no anémicos, los resultados encontrados son muy superiores a los señalados en la bibliografía, específicamente en el estudio de salud y envejecimiento mexicano (MHAS) con 37.2% de pacientes con fragilidad,[16] pero debe tenerse cautela en esta comparación porque el diseño realizado en el artículo no es específico para identificar prevalencia de fragilidad.

Previamente se habían realizado estudios longitudinales, como el estudio CHAM que utilizó una población a la que se le dio seguimiento durante cinco años, demostrando asociación entre anemia y fragilidad de, incluso, 45%;[17] sin embargo, en este estudio no se clasifica a la anemia según su severidad y no se tomaron en cuenta las comorbilidades que pueden afectar la concentración de hemoglobina o la aparición de fragilidad, lo que es importante en nuestro estudio porque se busca la asociación con la anemia normocítica de bajo grado.

El componente de fragilidad que predominó en este estudio se compara con los revisados en la bibliografía (debilidad, fatiga y disminución en la actividad física); no obstante, es importante determinar a qué concentración de hemoglobina comienza a ser significativa la asociación con el síndrome de fragilidad, al respecto, pudo identificarse que los valores de hemoglobina de 14 y 13.5 mg/dL marcan el punto de corte para tener asociación significativa, esto puede ser un dato importante para la práctica clínica geriátrica.

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones de la anemia pueden sobreponerse con algunos de los criterios del fenotipo frágil (fatiga, disminución de fuerza muscular y velocidad de la marcha) debido al trasfondo fisiopatológico en el que la hipoxia es un factor importante para la disfunción celular en todos los niveles, por ejemplo, en el cerebro se ve afectada en la alteración de síntesis de proteínas y plasticidad; a nivel muscular, las concentraciones bajas de oxígeno corresponden a bajo desempeño y consecuentemente aumenta el riesgo de caídas, disminuye el desempeño físico, aumenta el número de hospitalizaciones y la mortalidad, por lo que la anemia se asocia con disminución de la masa muscular, así como con cambios en la estructura del músculo; sin embargo, varios autores han postulado que el efecto directo de la hipoxia en el músculo es un mecanismo independiente a debilidad y fatiga.[18] En el adulto mayor se ha visto que al tratar la anemia leve-moderada, aumentando 2 g la concentración de hemoglobina, hay reducción en la fatiga y mejora en la calidad de vida.[19,20]

Este estudio demostró que existe asociación entre anemia y fragilidad y, aunado a ello, puede predecirse la probabilidad de fragilidad a partir de las concentraciones de hemoglobina. Sin duda, éste es un dato que puede ser de utilidad al geriatra en la práctica clínica para prevenir posibles escenarios relacionados con capacidad funcional del paciente, siendo necesario insistir en el abordaje de la anemia para lograr su corrección y de esta manera retrasar la aparición del síndrome de fragilidad para restar años de dependencia total al final de la vida.

CONCLUSIÓN

En el paciente geriátrico existe asociación entre anemia normocítica leve y el síndrome de fragilidad.

REFERENCIAS

1. Carrazco-Peña KB, Farías-Moreno K, Trujillo-Hernández B. Frecuencia de envejecimiento exitoso y fragilidad. Factores de riesgo asociados. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2018; 53(Issue 1): 23-25. https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.05.011
2. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and diagnostic tests. Pathology. Med Clin North Am 2017;

101(Issue 2): 263-284. http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.003

3. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemia: from M.M. Wintrobe's original 1934 classification to the third millennium. Curr Opin Hematol 2013; 20(3): 223-230. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835f5933
4. Zilinski J, Zillmann R, Becker I, Benzing T, Schulz R, Röhrig G. Prevalence of anemia among elderly inpatients and its association with multidimensional loss of function. Ann Hematology 2014; 93(10): 1645-1654. DOI: 10.1007/s00277-014-2110-4
5. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with aging? Semin Hematol 2015; 52(Issue 4): 261-269. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.006
6. Gómez S, Remacha AF, Muñoz M. Anemia del anciano. Medicina Clínica, 2017; 149(11): 496-503. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.025
7. Romero-Ruperto S, Pérez-Bocanegra MC, Durán-Taberna M, Toscano-Rivera A, Barbé-Gil Ortega J, San José-Laporte A. Prevalencia y valor pronóstico al año de la anemia en pacientes ingresados en una unidad geriátrica de agudos. Rev Esp Geriatr Gerontol 2015; 50(3): 122-125. DOI: 10.1016/j.regg.2014.09.002
8. Sieber CC. Frailty-from concept to clinical practice. Experimental Gerontology 2016; 87(Pt B): 160-167. DOI: 10.1016/j.exger.2016.05.004
9. Carrazco-Peña KB, Frías-Moreno K, Trujillo-Hernández B. Frecuencia de envejecimiento exitoso y fragilidad. Factores de riesgo asociados. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2018; 53(1): 23-5. https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.05.011
10. Conroy S, Elliott A. The frailty syndrome. Medicine 2017; 45(Issue 1): 15-18. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.10.010
11. Andrés E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. Geriatr Gerontol Int 2012; 13(Issue 3): 519-527. DOI: 10.1111/ggi.12017
12. Ávila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. J Gerontol A Biol Sci Med ScI 2008; 63(10): 1089-1096.
13. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodríguez-Pérez J, et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. Ann Hematol 2014; 93(12): 2057-2062. DOI: 10.1007/s00277-014-2155-4
14. Röhring G, Klossok W, Becker I, Benzing T, Schulz RJ. Prevalence of anemia among elderly patients in an emergency room setting. Eur Geriatr Med 2014; 5(Issue 1): 3-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2013.10.008
15. Ekerstad N, Bylin K, Karlson BW. Early rehospitalizations of frail elderly patients -the role of medications: a clinical, prospective, observational trial. Drug Healthc Patient Saf 2017; 9: 77-88. https://dx.doi.org/10.2147%2FDHPS.S139237
16. Aguilar-Navarro SG, Amieva H, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Frailty among Mexican community-dwelling elderly: a story told 11 years later. The Mexican health and aging study. Salud Publica Mex 2015; 57(01): S62-S69.
17. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Kelly P, Handelsman DJ, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between anemia and frailty in older Australian men: The concord health and aging in men project. JAMDA 2015; 16(Issue7): 614-620. http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.014
18. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. Clin Interv Aging 2016; 11: 319-326. doi: 10.2147/CIA.S90727
19. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. Semin Hematol 2008; 45(4): 250-254. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.003
20. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011; 66A(8): 925-932. doi: 10.1093/gerona/glr090

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3197

Flucogrel

Flujo continuo

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

SALVAVIDAS

Revisar IPP:

FLUC-01A-17
NO. DE ENTRADA: 173300202C5640

ALTIA®

Senosiain®

ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico** adecuado

ZEDESEN
es Ceftibuteno, una cefalosporina de 3era. generación, de **dosis única al día** con utilidad en:

1. **Infecciones del tracto respiratorio**
2. **Infecciones del tracto urinario**
3. **Infecciones intestinales**

Revisar IPP:

ZEDE-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 183300202C0825

IPAL®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 467-475.

Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia

Variability of hemoglobin levels and risk of mortality in patients with heart failure: survival analysis.

Mario Ramón García-Arias,[1] Leticia Ramírez-García,[3] Teresa Ivonne Gonzaga-López,[2] Miguel Ángel Ramos-Arrieta,[1] Gerardo López-Cisneros[1]

Resumen

ANTECEDENTES: La insuficiencia cardiaca es un problema mundial con alta morbilidad y mortalidad, por lo que el estudio de factores de riesgo independiente es relevante.

OBJETIVO: Determinar si la disminución de 2 g/dL o más de hemoglobina se asocia con incremento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, realizado en el Hospital Central Norte de Pemex, México, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca de 2010 a 2015, con seguimiento de cifras de hemoglobina al inicio y hasta su fallecimiento o al término del estudio (febrero de 2019). Los pacientes se clasificaron en tres grupos según la variabilidad de la hemoglobina. Grupo 1: variabilidad negativa: disminución de hemoglobina de 2 g/dL o más. Grupo 2: sin variabilidad: cambios en la hemoglobina de > 1.9 a < 1.9 g/dL. Grupo 3: variabilidad positiva: incremento de hemoglobina de 2 g/dL o más.

RESULTADOS: Se incluyeron 179 pacientes. Según el análisis univariado en el grupo 1 se obtuvo mediana de supervivencia de 18 meses; en el grupo 2 de 53 meses; no se alcanzó mediana de supervivencia en el grupo 3.

CONCLUSIONES: La disminución de 2 g/dL o más de hemoglobina es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina; insuficiencia cardiaca.

Abstract

BACKGROUND: Heart failure is a global problem, with elevated morbidity and mortality. Thus, the study of independent risk factors is relevant.

OBJECTIVE: To determine if the decrease of 2 g/dL or more of hemoglobin levels is associated with higher mortality in patients with heart failure.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, longitudinal and observational study performed at the Central North Hospital of Pemex, Mexico, from 2010 to 2015, including patients hospitalized for heart failure, with follow-up of hemoglobin levels at the beginning and until their death or at the end of the study (February 2019). Patients were classified into three groups according to hemoglobin variability. Group 1: negative variability: decrease of hemoglobin 2 g/dL or more. Group 2: no variability: changes in hemoglobin from > 1.9 a to < 1.9 g/dL. Group 3: positive variability: increase of hemoglobin 2 g/dL or more.

RESULTS: There were included 179 patients. According to the univariate analysis: in group 1 was obtained a median survival of 18 months; in group 2 a median survival of 53 months; median survival was not achieved in group 3.

CONCLUSIONS: The decrease of 2 g/dL or more of hemoglobin is an independent risk factor for mortality in patients with heart failure.

KEYWORDS: Hemoglobin; Heart failure.

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Médico adscrito.
Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México.
[3] Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Poza Rica de Petróleos Mexicanos, Poza Rica, Veracruz, México

Recibido: 1 de junio 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia
Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como
García-Arias MR, Ramírez-García L, Gonzaga-López TI, Ramos-Arrieta MA, López-Cisneros G. Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 467-475.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es un problema mundial, su prevalencia va de 1% en personas de 40 años hasta 10% en sujetos de 70 años.[1,2] Cerca de 50% de los pacientes tienen pronóstico de supervivencia de cuatro años; por lo que es una de las principales causas de hospitalización en los países en desarrollo.

Se han descrito múltiples modelos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca, como: el modelo hemodinámico, cardiorrenal, neurohumoral, del calcio intracelular y recientemente el modelo genético,[3-8] asociados todos ellos con diferentes factores de pronóstico: sociodemográficos, comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares.[9,10]

Uno de los principales factores de riesgo independiente que se ha estudiado es la asociación de las concentraciones de hemoglobina y mortalidad en este grupo de pacientes. En 2009 surgió el estudio STAMINA-HFP,[11] que menciona por primera vez esta relación, reconociendo la anemia como causa importante de insuficiencia cardiaca debido a la disminución del aporte de oxígeno, pero deja entreabierta la necesidad de evaluar nuevos factores asociados con la aparición de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca.[11]

A partir de entonces, el estudio de esta asociación tomó auge; recientemente se describió que el estado nutricional deficiente, la enfermedad renal crónica, la alteración en la eritropoyesis, los trastornos hipertensivos, la diabetes mellitus tipo 2 y los procesos inflamatorios crónicos mediados por citocinas actúan como factores de asociación directos con el riesgo de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca.[12]

En la actualidad, el área de investigación de la relación de la hemoglobina e insuficiencia cardiaca se ha centrado en la anemia, por lo que el propósito de este artículo es identificar la asociación entre la variabilidad de la cifra de hemoglobina y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, independientemente de la existencia o no de anemia, partiendo del principio que la hemoglobina es una variable dinámica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Se definió variabilidad de las cifras de hemoglobina a una diferencia de 2 g/dL o más entre las mediciones de un mismo paciente sin evidencia de pérdidas hemáticas y en ausencia de enfermedad hematológica conocida.

Se estudiaron los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los servicios de Cardiología y Medicina interna en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015, con seguimiento hasta el 28 de febrero de 2019. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de acuerdo con los cambios (variabilidad) de las cifras de hemoglobina. Grupo 1: variabilidad negativa: disminución de hemoglobina de 2 g/dL o más. Grupo 2: sin variabilidad: cambios en las cifras de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 g/dL. Grupo 3: variabilidad positiva: incremento de hemoglobina de 2 g/dL o más.

Se incluyeron los pacientes que contaran con expediente electrónico completo, con medición de hemoglobina a su ingreso. Se obtuvieron datos demográficos de los pacientes, además de clase funcional de la insuficiencia cardiaca al inicio del estudio, causa de la insuficiencia cardiaca, comorbilidades relacionadas (diabetes mellitus

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233

2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de tabaquismo, enfermedad renal crónica, trastorno de ansiedad y depresión, antecedente de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, antecedente de infarto agudo de miocardio). Se determinó el número de hospitalizaciones y el tiempo de seguimiento en meses de cada paciente.

Se eliminaron los pacientes que no contaran con más de una medición de cifra de hemoglobina durante la estancia hospitalaria o en hospitalizaciones subsecuentes.

Se excluyeron los pacientes con antecedente de hemorragia documentada a cualquier nivel, pacientes con poliglobulia o anemia de causa hematológica conocida, pacientes que hubieran sido sometidos a cirugía, transfusiones sanguíneas, enfermedad renal crónica KDIGO-5 en terapia de sustitución renal, manejo de eritropoyetina.

El desenlace primario fue la muerte por causa cardiovascular: deterioro de clase funcional, infarto agudo de miocardio y arritmia (determinar si la variabilidad es un factor independiente asociado con mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca).

Análisis estadístico

Para el elemento descriptivo del estudio se obtuvieron medidas de tendencia central. Para el elemento analítico, en caso de normalidad de la muestra, se realizaron tres tipos de análisis estadísticos: *1)* t de Student de diferencias de medias de hemoglobina entre pacientes de los tres grupos de estudio. *2)* Análisis de supervivencia univariado representado por curvas de Kaplan-Meier. *3)* Modelo de riesgos proporcionales con el método *stepwise* (paso a paso hacia adelante).

El procesamiento estadístico de los datos se realizó con el sistema IBM SPSS Statistics editor de datos versión 25.

RESULTADOS

El universo de estudio estuvo constituido por 197 pacientes, divididos en tres grupos de acuerdo con la variabilidad de las cifras de hemoglobina.

Se excluyeron ocho pacientes por diagnóstico de sangrado de tubo digestivo, siete pacientes con antecedente de poliglobulia secundaria a síndrome de apnea obstructiva del sueño, cinco pacientes con antecedente de procedimiento quirúrgico durante el tiempo de seguimiento; tres de ellos requirieron transfusión sanguínea; 21 pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica KDIGO-5 en terapia de sustitución renal; por último, se eliminaron 10 pacientes al no tener por lo menos dos valores de biometría hemática.

Se obtuvieron medidas de tendencia central y se analizó la relación de la variabilidad de hemoglobina con el resto de las variables indicadoras de mortalidad y comorbilidades. Las variables discretas se expresan como frecuencia y porcentaje y las continuas, como media ± desviación estándar o mediana en casos de distribución asimétrica. Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos se presentan en el **Cuadro 1**.

El comportamiento de la población fue el siguiente: Grupo 1: 37 pacientes (20.7%), grupo 2: 125 pacientes (69.8%), grupo 3: 17 pacientes (9.5%). En los tres grupos prevaleció el género femenino: 56.8, 55.2 y 58.8%, respectivamente. La media de edad fue de 73.46 ± 10.8, 73.65 ± 12.1 y 74.29 ± 17.5.

La distribución de la primera cifra de hemoglobina para cada grupo tuvo media de 13.7 ± 1.86, 13.1 ± 2.67 y 11.8 ± 2.82 g/dL,

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas. Variabilidad de hemoglobina e insuficiencia cardiaca. México 2010-2019 (continúa en la siguiente página)

Variable	Grupo 1: Variabilidad negativa: disminución de hemoglobina 2 g/dL o más n = 37 (20.7%)	Grupo 2: Sin variabilidad: los que mantuvieron variación de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 n = 125 (69.8%)	Grupo 3: Variabilidad positiva: incremento de 2 g/dL de hemoglobina o más n = 17 (9.5%)
Género			
Masculino	16 (43.2%)	56 (44.8%)	7 (41.2%)
Femenino	21 (56.8%)	69 (55.2%)	10 (58.8%)
Edad	73.46 ± 10.8	73.65 ± 12.1	74.29 ± 17.5
Grupo etario			
< 60 años	5 (13.5%)	16 (12.8%)	2 (12.8%)
61-74 años	15 (40.5%)	43 (34.4%)	5 (34.4%)
> 75 años	17 (46%)	66 (52.8%)	10 (52.8%)
Primera cifra de hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 1.86	13.1 ± 2.67	11.8 ± 2.82
Última cifra de hemoglobina (g/dL)	10.4 ± 1.94	12.9 ± 2.57	14.8 ± 2.51
Primera cifra de VCM (fl)			
< 80	1 (2.7%)	10 (8%)	1 (5.9%)
80-100	36 (97.3%)	101 (80.8%)	14 (82.4%)
> 100	-	14 (11.2%)	12 (11.7%)
Última cifra de VCM (fl)			
< 80	6 (16.2%)	12 (9.6%)	2 (11.8%)
80-100	28 (75.7%)	97 (77.6%)	10 (58.8%)
> 100	3 (8.1%)	16 (12.8%)	5 (29.4%)
Primera cifra de HCM (pg)			
< 27	4 (10.8%)	17 (13.6%)	5(129.4%)
> 27	33 (89.2%)	108 (86.4%)	12 (70.6%)
Última cifra de HCM (pg)			
< 27	8 (21.6%)	12 (9.6%)	2 (11.8%)
> 27	29 (78.4%)	113 (90.4%)	15 (88.2%)
Clase funcional al ingreso (%)			
I	1 (2.7%)	1 (0.8.7%)	1 (5.9%)
II	9 (24.3%)	28 (22.4%)	5 (29.4%)
III	17 (45.9%)	59 (47.2%)	6 (35.3%)
IV	10 (27.1%)	37 (29.6%)	5 (29.4%)
Diabetes mellitus 2 (%)			
No	17 (45.9%)	67 (53.6%)	11 (64.7%)
Sí	20 (54.1%)	58 (46.4%)	6 (35.3%)
Hipertensión arterial sistémica (%)			
No	8 (21.6%)	36 (28.8%)	4 (23.5%)

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas. Variabilidad de hemoglobina e insuficiencia cardiaca. México 2010-2019 (continuación)

Variable	Grupo 1: Variabilidad negativa: disminución de hemoglobina 2 g/dL o más n = 37 (20.7%)	Grupo 2: Sin variabilidad: los que mantuvieron variación de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 n = 125 (69.8%)	Grupo 3: Variabilidad positiva: incremento de 2 g/dL de hemoglobina o más n = 17 (9.5%)
Sí	29 (78.4%)	89 (71.2%)	13 (76.5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
No	27 (73%)	86 (68.8%)	14 (82.4%)
Sí	10 (27%)	39 (31.2%)	3 (17.6%)
Tabaquismo			
No	29 (78.4%)	78 (62.4%)	13 (76.5%)
Sí	8 (21.6%)	47 (37.6%)	4 (23.5%)
Enfermedad renal crónica			
No	15 (40.5%)	82 (65.6%)	10 (58.8%)
Sí	22 (59.5%)	43 (34.4%)	7 (41.2%)
Trastorno de ansiedad y depresión			
No	34 (91.9%)	117 (93.6%)	14 (82.4%)
Sí	3 (8.1%)	8 (6.4%)	3 (17.6%)
Antecedente de enfermedad vascular cerebral			
No	36 (97.3%)	117 (93.6%)	17 (100%)
Sí	1 (2.7%)	8 (6.4%)	-
Infarto de miocardio previo			
No	28 (75.7%)	97 (77.6%)	14 (82.4%)
Sí	9 (24.3%)	28 (22.4%)	3 (17.6%)
Causa de muerte			
Deterioro de clase funcional	8 (21.6%)	31 (24.8%)	14 (82.3%)
Infarto agudo de miocardio	24 (64.9%)	77 (61.6%)	-
Arritmias	5 (13.5%)	17 (13.6%)	3 (17.7%)

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

respectivamente. Asimismo, la última cifra de hemoglobina tuvo media de 10.4 ± 1.94, 12.9 ± 2.57 y 14.8 ± 2.51 g/dL, respectivamente.

En los tres grupos el volumen corpuscular medio (VCM) que prevaleció fue entre 80-100 fl y la hemoglobina corpuscular media (HCM) > 27 pg.

En los 3 grupos la clase funcional (NYHA) al ingreso más frecuente fue la clase III (45.9, (47.2 y 35.3%, respectivamente). En los grupos 1 y 3 las principales causas de insuficiencia cardiaca fueron cardiopatía isquémica y valvular (29.7 y 29.4%, respectivamente), mientras que en el grupo 2 la cardiopatía isquémica fue la principal causa (26.4%).

De manera general, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica

y la principal causa de muerte en los tres grupos fue el infarto agudo de miocardio.

En los tres grupos se verificó el supuesto de normalidad de las variables numéricas continuas (hemoglobina de ingreso y última hemoglobina) con la prueba Kolmogorov-Smirnov mostrando que los datos provenían de una distribución normal representada por Q-Q plots. En la prueba t de Student se obtuvo significación de .000, que fue menor al nivel de alfa (0.05).

Se realizó un estimador de supervivencia univariado representado por un análisis de Kaplan-Meier de los tres grupos de estudio. El grupo 1 tuvo mediana de supervivencia de 18 meses (IC95% 9.68-26.31). El grupo 2 tuvo mediana de supervivencia de 53 meses (IC95% 16.05-89.94). No se alcanzó la mediana de supervivencia en el grupo 3. Se obtuvo p = 0.022 (**Figura 1**).

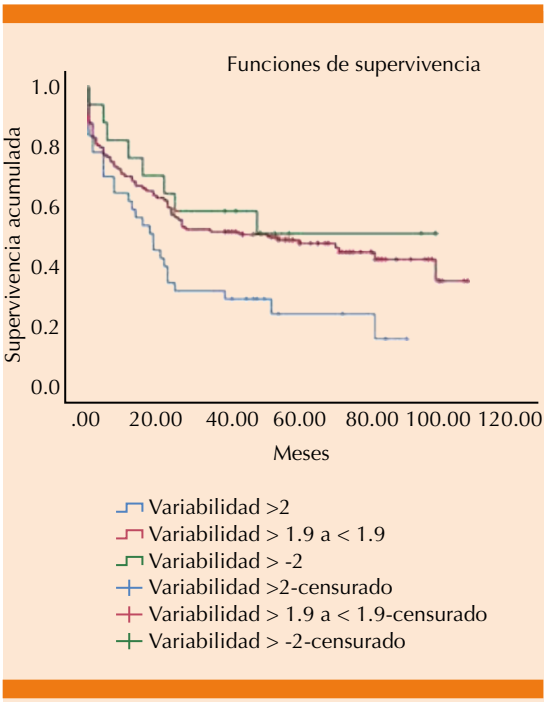


Figura 1. Variabilidad de las cifras de hemoglobina. Curva de Kaplan Meier.

De manera conjunta se realizó el mismo análisis en las covariables de estudio, donde se obtuvo que el grupo etario, el antecedente de enfermedad renal crónica, la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y el trastorno de ansiedad y depresión tuvieron relevancia estadística ($p \leq 0.05$).

También se realizó un análisis de riesgos proporcionales con el método paso a paso (*stepwise*) hacia adelante; para valorar el comportamiento de los tres grupos de estudio en relación con la variabilidad de las cifras de hemoglobina.

El análisis sostuvo que la disminución de las cifras de hemoglobina > 2 g/dL (grupo 1; HR = 1.731; IC95%: 1.259-4.253; p = 0.029) fue una variable clínicamente significativa asociada con mortalidad. La variabilidad en el grupo 2 (HR = 2.149; IC95%: 1.977-4.728; p = 0.057) se asoció con mayor mortalidad sin ser significativa. La variabilidad del grupo 3 (HR = 1.230; IC95%: 0.591-2.562; p = 0.580) no se relacionó con mayor mortalidad y no obtuvo significación estadística (**Cuadro 2**).

Por último, se representaron mediante un diagrama de bosque (*forest plot*) los resultados obtenidos del análisis de riesgos proporcionales (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

En este estudio se documenta la asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca. Se confirma la hipótesis de trabajo al observar que la disminución en las cifras de hemoglobina mayor o igual a 2 g/dL incrementó de manera significativa el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca (p = 0.029).

En la actualidad, existen varios estudios que demuestran esta asociación. Sin embargo, éste es

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233

Cuadro 2. Modelo de riesgos proporcionales univariado. Variabilidad de las cifras de hemoglobina

Variable	Significación	Exp(B)	IC 95% (límite inferior-límite superior)
Grupo 1 Disminución de hemoglobina > 2 g/dL	.029	1.731	1.259-4.253
Grupo 2 Disminución de hemoglobina de 1.9 g/dL a incremento de 1.9 g/dL	.057	2.149	1.977-4.728
Grupo 3 Incremento de hemoglobina > 2 g/dL	.580	1.230	.591-2.562

Exp(B): exponencial de beta; IC: intervalo de confianza.

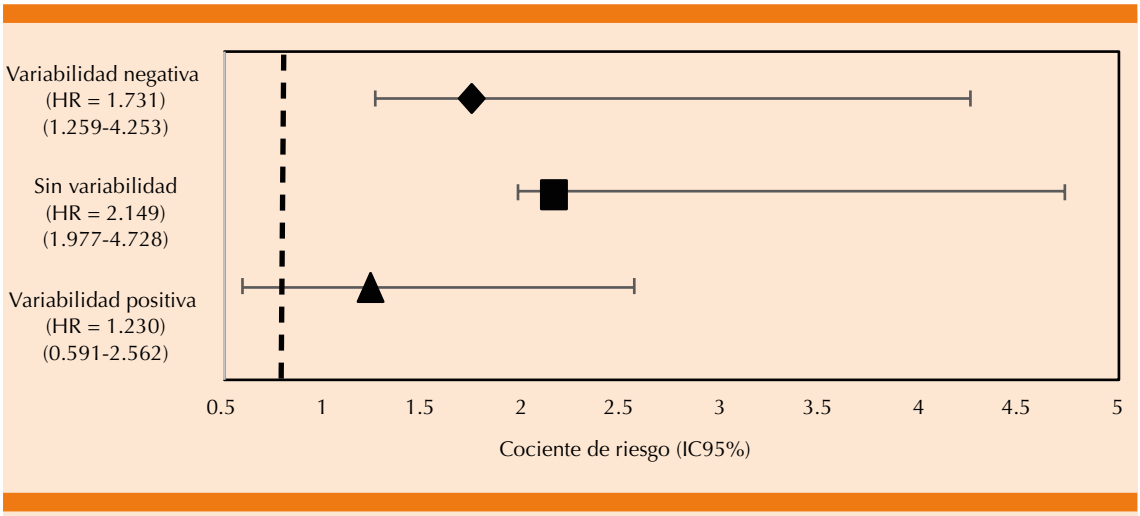


Figura 2. Modelo de riesgos proporcionales sobre la variabilidad de las cifras de hemoglobina representado mediante diagrama de árbol (*forest plot*).

el primer estudio que se enfoca en la variable de hemoglobina como medida dinámica; independientemente del antecedente o no de anemia, mostrando un efecto significativo.

En una cohorte retrospectiva por Abebe y su grupo, estudiaron a 370 pacientes con insuficiencia cardiaca y en el modelo covariable no encontraron relación estadísticamente significativa entre las cifras de hemoglobina y la mortalidad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, se observó una tendencia lineal con relación significativa entre el grupo etario y la mortalidad (p = 0.001, HR 1.041, IC95%).[13] En este estudio la muestra se tomó al momento del ingreso solamente y la relación entre ambas variables es un proceso dinámico en relación con la gravedad de la enfermedad.

Ruiz-Giolo y colaboradores analizaron una cohorte en la que estudiaron a 500 pacientes con insuficiencia cardiaca. Observaron una relación inversamente proporcional entre las cifras de hemoglobina (p = .026) y la mortalidad, al igual

que en nuestro estudio. Asimismo, encontraron una relación proporcional significativa con las concentraciones de creatinina.[14] Sin embargo, la variable en este estudio fue cuantitativa y la utilizada en el nuestro fue dicotómica.

De igual forma, la comorbilidad con mayor prevalencia fue la hipertensión arterial sistémica (63%), al igual que en nuestro estudio.

Varadarajan y su grupo analizaron la relación de las cifras de hemoglobina de manera inicial con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI < 40%, con relación significativa inversamente proporcional (p = 0.003).[15] A pesar de que el resultado fue el mismo, en nuestro estudio no se utilizó la FEVI como variable.

Este estudio está sujeto a algunas limitantes, la primera de ellas es que es un estudio observacional retrospectivo, por lo que los datos obtenidos del sistema electrónico pudieran tener una variabilidad interobservador amplia.

Se requieren ensayos controlados multicéntricos con distribución al azar con una muestra más grande, porque variables que pudieron ser estadísticamente significativas no fueron evidentes. Pese a ello, consideramos que nuestro estudio provee información que pudiera mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y servir como punto de partida para en un futuro continuar con una línea de investigación en esta área.

CONCLUSIONES

La disminución de 2 g/dL o más de las cifras de hemoglobina es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Por lo que deben identificarse estos cambios de manera oportuna para analizar el desencadenante de esta disminución con el propósito de proveer medicina preventiva y buscar la mejoría clínica de cada paciente.

Agradecimientos

A mi familia, por ser mi principal motor en la vida.

REFERENCIAS

1. Ponikowski P, A Voors A, D Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129-2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
3. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. Cardiovasc Res 2011; 89(2): 265-272. doi: 10.1093/cvr/cvq308
4. Belevych AE, Terentyev D, Terentyeva R, Nishijima Y, Sridhar A, Hamlin RL, et al. The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: Role of altered ryanodine receptor function. Cardiovasc Res 2011; 90(3): 493-502. doi: 10.1093/cvr/cvr025.
5. Respress JL, Van Oort RJ, Li N, Rolim N, Dixit SS, Dealmeida A, et al. Role of RyR2 phosphorylation at S2814 during heart failure progression. Circ Res 2012; 110(11): 1474-1483. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268094
6. Chen Y, Escoubet B, Prunier F, Amour J, Simonides WS, Vivien B, et al. Constitutive cardiac 6overexpression of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca 2+-ATPase delays myocardial failure after myocardial infarction in rats at a cost of increased acute arrhythmias. Circulation 2004; 109(15): 1898-1903. doi: 10.1161/01.CIR.0000124230.60028.42
7. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. N Engl J Med 2011; 364(17): 1643-1656.
8. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: Approaches and considerations. Nat Rev Genet 2012; 13(5): 358-369. doi: 10.1038/nrg3198
9. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. Lancet 2017; 390(10106): 1981-1995. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1
10. Peacock WF, Braunwald E, Abraham W, Albert N, Burnett J, Christenson R, et al. National heart, lung, and blood institute working group on emergency department management of acute heart failure: Research challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2010; 56(5): 343-351. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.051
11. Adams K, Patterson J, Oren R, Mehra M, O'Connor C, Piña I, et al. Congestive Heart Failure Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure:

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233

Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. Congest Hear Fail 2009; 157(5): 926-932. doi: 10.1016/j.ahj.2009.01.012

12. Grote Beverborg N, et al. Anemia in heart failure. Still relevant? JACC Hear Fail 2018; 6(3): 201-208. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023
13. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Tefera YG, Abegaz TM. Anemia in severe heart failure patients: Does it predict prognosis? BMC Cardiovasc Disord 2017; 17(1): 1-7. doi: 10.1186/s12872-017-0680-5
14. Ruiz Giolo S, Krieger JE, Mansur AJ, Pereira AC. Survival analysis of patients with heart failure: Implications of time-varying regression effects in modeling mortality. PLoS One 2012; 7(6): 1-9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037392
15. Varadarajan P, Gandhi S, Sharma S, Umakanthan B, Pai RG. Prognostic significance of hemoglobin level in congestive heart failure patients with normal compared to reduced ejection fraction. Clin Cardiol 2006; 29(10): 444-449. doi: 10.1002/clc.4960291006

Movilidad sin límites

DOSCOXEL®

Etoricoxib

- **Eficacia 24** **Alivio en 24 Min. Efecto por 24 H.**
- Alta **SEGURIDAD GASTROINTESTINAL**
- **Mayor POTENCIA ANALGÉSICA** vs. celecoxib

Dolor agudo

- Posquirúrgico
- Dismenorrea
- Artritis gotosa aguda

Dolor crónico

- Artritis reumatoide
- Osteoartritis
- Espondilitis
- Artritis gotosa

Apoyemos a México

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Laboratorio 100% mexicano

Aviso de Publicidad No. 183300202C6926
Reg. Num. 120M2018 SSA IV

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 476-484.

El aguacate tiene mejores efectos endoteliales que otros alimentos en sujetos jóvenes aparentemente sanos

Avocado has better endothelial effects than other foods in apparently healthy young men.

Luz María Prado-Zavala,[1] Yolanda Campos-Pérez,[1] Fernanda Ayala-Aceves,[1] Jaime Carranza-Madrigal[1,2]

Resumen

ANTECEDENTES: La disfunción endotelial es el primer paso a la aterosclerosis. Existen factores de riesgo que favorecen esta disfunción: diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo y recientemente los alimentos se han reconocido también como modificadores de la función endotelial.

OBJETIVO: Evaluar el efecto en la función endotelial en sujetos sanos de cuatro tipos de alimentos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio clínico, experimental, comparativo, prospectivo, ciego para el evaluador, del efecto de cuatro dietas en el endotelio, por vasodilatación mediada por flujo, en varones sanos, efectuado de febrero a abril de 2019. Se les realizó la evaluación basal y cuatro horas posteriores a un alimento rico en grasas saturadas animales (hamburguesa con leche entera), grasas saturadas vegetales (donas azucaradas con leche entera), grasas monoinsaturadas (sándwich de aguacate con leche *light*) y carbohidratos simples (sandía con jugo de naranja), isocalóricas entre sí, con separación de al menos siete días.

RESULTADOS: Se incluyeron 16 sujetos. La edad fue de 23.5 ± 2.5 años. Se encontró disfunción endotelial basal en 73% de los sujetos, con tendencia a la mejoría posterior a recibir las dietas que contenían aguacate y fruta. La dieta a base de aguacate logró normalizar la función endotelial de más sujetos en relación con su estado basal, de 12.5 a 31.2%, a diferencia del resto de las dietas que llevaron a índice de disfunción positivo.

CONCLUSIONES: Existe elevada frecuencia de disfunción endotelial en varones jóvenes aparentemente sanos. La dieta rica en aguacate mejora la función endotelial en comparación con las otras dietas.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis; aguacate; fruta; leche.

Abstract

BACKGROUND: Endothelial dysfunction is the first step towards atherosclerosis. There are well-known risk factors such as diabetes, hypertension, dyslipidemia and smoking, and in recent times foods have also been recognized as modifiers of endothelial function.

OBJECTIVE: To evaluate the effect on endothelium in healthy subjects of 4 types of food.

MATERIAL AND METHOD: A clinical, experimental, comparative, prospective, blinded for the evaluator, trial, to investigate the effect of different diets on endothelial function, by flow-mediated vasodilation, in healthy males. The evaluation was carried out basal and at 4 hours after ingestion of a diet rich in saturated animal fats (whole milk and burger), saturated vegetable fats (sugar-sweetened donuts and vegetal oil added milk), monounsaturated fats (avocado sandwich with light milk) and simple carbohydrates (watermelon and orange juice), isocaloric with each other, with a separation of at least 7 days.

RESULTS: There were included 16 subjects. The average age of the subjects evaluated was 23.5 ± 2.5 years. A baseline endothelial dysfunction was found in 73% of the subjects, with a tendency to improve function in the subjects after receiving the diets containing avocado and fruit. The avocado was the diet that normalized the endothelial function of more subjects in relation to their basal state, from 12.5 to 31.25%, unlike the rest of the diets that after consumption led to an index of positive dysfunction.

[1] Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán, México.
[2] Escuela de Enfermería y Salud Pública, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 6 de abril 2019
Aceptado: 17 de junio 2019

Correspondencia
Jaime Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Prado-Zavala LM, Campos-Pérez Y, Ayala-Aceves F, Carranza-Madrigal J. El aguacate tiene mejores efectos endoteliales que otros alimentos en sujetos jóvenes aparentemente sanos. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 476-484.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3238

CONCLUSIONS: There is a high frequency of endothelial dysfunction among apparently healthy young men. Diets rich in monounsaturated fats improve the arterial vasodilation profile and normalize endothelial function in more subjects compared to the other diets.

KEYWORDS: Atherosclerosis; Avocado; Fruit; Milk.

ANTECEDENTES

Nuestra población en la actualidad consume cada vez más alimentos industrializados con alto contenido en grasas saturadas animales y vegetales y es preocupante la situación de que algunos de ellos[1] puedan iniciar procesos de disfunción endotelial transitorios que, al volverse más frecuentes, lleguen a establecer enfermedad vascular a edades tempranas o sumarse a otros factores de riesgo a edades más avanzadas, llevando a enfermedades vasculares con alta morbilidad y mortalidad, por tanto, es necesario comparar distintos alimentos para identificar su efecto en la función endotelial posprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo en sujetos sanos al ingerir cuatro distintos tipos de alimentos, que contengan grasas saturadas animales, grasas saturadas vegetales, grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico, experimental, comparativo, prospectivo, ciego para el evaluador, para investigar el efecto de la dieta en la función endotelial, evaluada por la vasodilatación mediada por flujo en varones jóvenes sanos de 18 a 28 años de edad, sin antecedentes médicos de factores de riesgo cardiovascular, sin sobrepeso ni obesidad, sin tabaquismo y sanos tras revisión clínica. Se calculó el tamaño de la muestra de acuerdo con el cambio esperado determinado por estudios previos[2] al intervenir con una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, la variabilidad de la medición expresada por la desviación estándar, significación estadística de 0.95 una potencia esperada de 80%, mediante la fórmula:

$$n^0 = z^2\ \sigma^{\ 2}/d^2$$

donde:

n^0 = tamaño de la muestra

d = diferencia de medias

z = nivel de confianza

σ = desviación estándar de la población

Con esto se calculó una muestra de 12, por lo que 16 sujetos fueron una muestra suficiente para el objetivo del estudio. La sesiones experimentales se realizaron en cuatro ocasiones distintas, cada una con separación de una semana como mínimo; se les pidió ayuno mínimo de 8 a 12 horas y que desde al menos 8 horas antes no ingirieran sustancias que afectaran la vasodilatación mediada por flujo, como cafeína, alimentos ricos en grasa, tabaco, vitamina C, así como no realizar actividad física extenuante; se les dio en cada ocasión un alimento distinto alternando los cuatro diferentes grupos de alimentos isocalóricos entre sí (grasas saturadas animales, grasas saturadas vegetales, grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples), la composición exacta de los alimentos se muestra

en el **Anexo**. El estudio se realizó entre 7 y 8 de la mañana y la segunda intervención de 11 a 12 horas, en el mismo lugar, así como en la misma época del año, sin grandes variaciones de temperatura, variando ésta entre 18 y 27ºC. Para evitar el sesgo de la dependencia del evaluador, los ultrasonidos fueron realizados por un solo médico radiólogo certificado, con 15 años de experiencia en la realización de esta evaluación con fines asistenciales y de investigación clínica. La vasodilatación dependiente de flujo se hizo de acuerdo con las Guías del Colegio Americano de Cardiología,[3] se consideró respuesta endotelial normal a una vasodilatación ≥ 10%, disfunción endotelial moderada a una vasodilatación < 10% y disfunción endotelial grave a respuestas nulas o de vasoconstricción.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media aritmética y medidas de dispersión como desviación estándar y rango. Para comparar los promedios de variables numéricas se utilizó la prueba de t de Student pareada. Para comparar variables categóricas se utilizaron la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para valorar los efectos de la intervención se calcularon:[4]

- El índice de normalización (IN) = a/(a+b)

- El índice de normalización experimental (INE) = c/(c+d)

Donde a = número de sujetos normalizados en condiciones control, b = número de sujetos anormales en condiciones control, c = número de sujetos normalizados tras la intervención alimentaria y d = número de sujetos anormales tras la intervención alimentaria.

- La reducción del riesgo relativo (RRR) = (IN-INE)/IN.
- La reducción del riesgo relativo absoluto (RRA) = IN-INE.
- La razón de probabilidad de normalización = (probabilidad de normalización frente a probabilidad de anormalidad) tras la intervención alimentaria/(probabilidad de normalización frente a probabilidad de anormalidad) en condiciones control.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva, se realizó en estricto apego a la Declaración de Helnsinki y la normatividad vigente. Los sujetos participantes firmaron su consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

RESULTADOS

Los sujetos evaluados fueron varones en su totalidad, todos estudiantes del área de la salud (medicina, nutrición y salud pública) con las características que se enlistan en el **Cuadro 1**, la mediana de edad fue de 23 años, sin sobrepeso ni obesidad, todos con presión arterial sistólica y diastólica dentro del límite de normalidad para su edad según la NOM-030-SSA2-1999, actualización julio 2014.

En cuanto a los efectos de las distintas dietas sobre la función endotelial, en el **Cuadro 2**

Cuadro 1. Características de los sujetos de estudio, expresadas en promedio y desviación estándar

Edad	23.5 ± 2.58
Peso (kg)	73.08 ± 5.34
Talla (m^2)	1.74 ± 0.05
PAS (mmHg)	121.75 ± 6.74
PAD (mmHg)	73.43 ± 6.82
IMC peso/m^2	24.1 ± 0.8

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3238

Cuadro 2. Características de la función endotelial de los sujetos evaluados, expresadas en promedio y desviación estándar

	Basal				4 horas			
Dietas	**D Pre**	**D Post**	**Delta mm**	**Delta %**	**D Pre**	**D Post**	**Delta mm**	**Delta %**
Aguacate	4.03 ± 0.45	4.21 ± 0.41	0.18 ± 0.25	4.77 ± 6.66	4.11 ± 0.37	4.35 ± 0.46	0.23 ± 0.31	5.77 ± 8.58
Hamburguesa	3.94 ± 0.43	4.26 ± 0.53	0.31 ± 0.32+	8.24 ± 8.47++	4.10 ± 0.35	4.27 ± 0.48	0.17 ± 0.21	4.17 ± 5.13
Donas	4.00 ± 0.45	4.26 ± 0.39	0.26 ± 0.21	6.96 ± 5.92	4.16 ± 0.39*	4.35 ± 0.51	0.18 ± 0.39	4.66 ± 10.03
Fruta	4.09 ± 0.43	4.21 ± 0.39	0.12 ± 0.25+	3.34 ± 6.39++	4.17 ± 0.35	4.36 ± 0.43**	0.19 ± 0.24	4.67 ± 6.08

* Hubo diferencia significativa en el diámetro preestímulo tras la dieta rica en grasas saturadas vegetales.
** Hubo diferencia significativa en el diámetro posestímulo en la intervención rica en carbohidratos simples, previos y posteriores a la ingesta.
+ Diferencia significativa en el delta en mm en la evaluación basal al comparar los sujetos el día de la dieta con hamburguesa respecto al día de la dieta con fruta.
++ Diferencia significativa en el delta% en la evaluación basal al comparar los sujetos el día de la dieta de hamburguesa respecto al día de la dieta con fruta.
$p < 0.05$.

se observa que hubo aumento significativo en el diámetro preestímulo de la arteria braquial con la dieta que contenía las donas, al igual que en el diámetro posestímulo en la dieta que contenía fruta. La respuesta endotelial medida como delta en mm fue mayor al comparar la dieta que contenía la hamburguesa respecto a la que contenía la fruta, algo similar ocurrió en la respuesta expresada como porcentaje; sin mostrar significación en la mejoría de la función endotelial, a las 4 horas de haber recibido los distintos alimentos respecto a la situación basal de los individuos.

Hubo tendencia a la mejoría de la función endotelial con las dietas a base de aguacate y fruta (**Figura 1**), y hacia la disfunción al mostrar vasoconstricción con las dietas de hamburguesa y donas, sin que estos cambios fueran significativos respecto a su propio control.

Al evaluar la proporción de sujetos con función endotelial normal antes y tras cada intervención alimentaria se encontró que solamente la dieta a base de aguacate mostró tendencia a normalizar mayor número de sujetos, lo que se muestra en la **Figura 2**.

Al valorar el efecto de cada intervención, con respecto al número de sujetos normalizados, mediante el cálculo de un índice de normalización, el aguacate fue la única dieta que mostró mejoría; la dieta a base de grasas saturadas vegetales mostró el peor desempeño (**Figura 3**).

Al evaluar el índice de disfunción endotelial que ocurrió tras la intervención, nuevamente la dieta que contenía aguacate fue la única que mostró disminuir la disfunción tras la ingesta.

Al comparar la cantidad de sujetos con función endotelial normal tras la ingesta de las distintas dietas, se observó que la dieta con aguacate logró

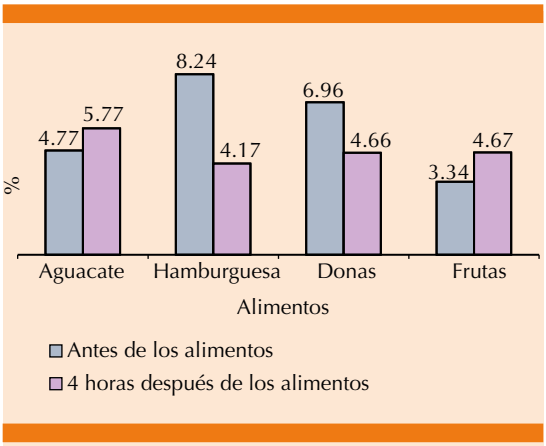


Figura 1. Evaluación de la función endotelial basal y cuatro horas después de recibir distintos alimentos, evaluada por vasodilatación mediada por flujo expresada en porcentaje.

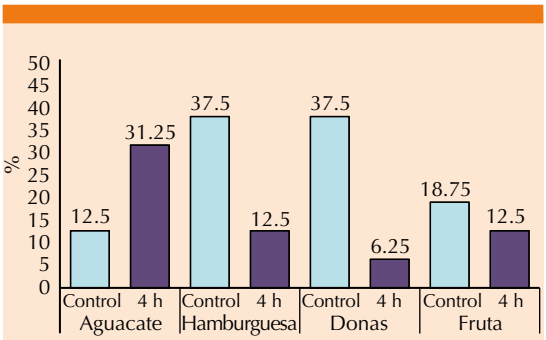


Figura 2. Porcentaje de sujetos con función endotelial normal antes y cuatro horas después de la ingesta de los distintos alimentos.

normalizar a mayor número de sujetos al compararla con el resto de los alimentos (**Figura 4**).

Al comparar los sujetos normalizados entre las dietas de hamburguesa, donas y fruta, no hubo ninguna diferencia que mostrara algún efecto benéfico.

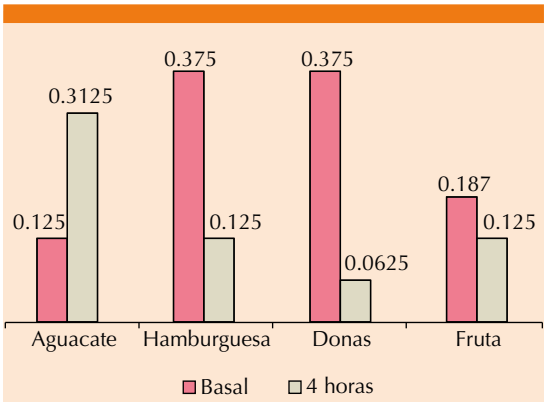


Figura 3. Índice de normalización de la función endotelial de los sujetos evaluados, basal y cuatro horas después de cada intervención.

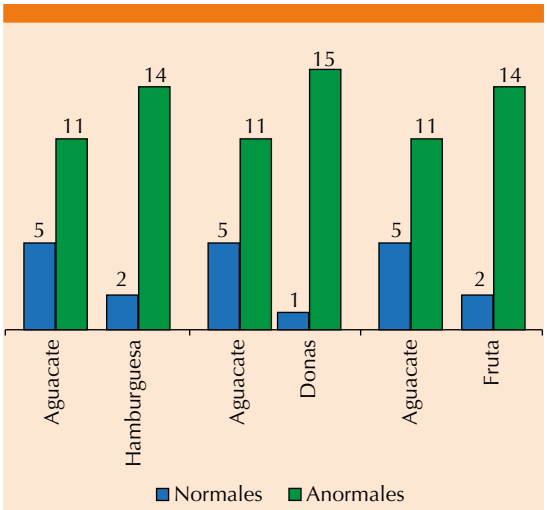


Figura 4. Comparación del número de sujetos normalizados de la función endotelial con la dieta de aguacate y las distintas dietas.

DISCUSIÓN

Al evaluar la función endotelial de los sujetos aparentemente sanos y sin ser sometidos a estímulo alguno, llamó la atención que 73% resultó

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3238

tener función endotelial anormal, 45% disfunción moderada y 28% grave, conservando solo 27% la función endotelial normal, lo que contrasta con reportes previos en nuestra población desde edades muy tempranas (niños de 8 años en promedio) en quienes se encontró frecuencia de 30%[5] e incluso superior (54%) en adultos con factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión, dislipidemia o tabaquismo,[6] que en cierto punto pueden explicar la disfunción al actuar sobre una vía común de estrés oxidativo; sin embargo, nuestra población de estudio no tenía aparentemente ninguno de esos factores y muestra alta tasa de disfunción al ser evaluada, lo que sugiere que probablemente las nuevas tendencias en cuanto a alimentación y estilos de vida propicien que la disfunción endotelial se manifieste a edades más tempranas.

La dilatación arterial promedio que obtuvimos en los sujetos durante la evaluación inicial también fue menor a la reportada en otros estudios, que es de 21% en sujetos sanos con edad promedio de 20 años en población mexicana de hace 11 años, de ellos solo 7% tenían disfunción endotelial, lo que contrasta con el 73% encontrado en esta muestra.[7] Esto sugiere un progreso en la frecuencia de disfunción endotelial en nuestra población a edades cada vez más tempranas.

Lo anterior afectó el curso de nuestro estudio porque esperábamos mayor porcentaje de sujetos con función endotelial normal en condiciones basales; sin embargo, al evaluar la función endotelial de los sujetos posterior a las intervenciones, se encontró una tendencia a la mejoría en la función endotelial con vasodilatación arterial en los sujetos que consumieron dietas con base en grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples (aguacate y fruta, respectivamente), de 4.77 a 5.77% y 3.34 a 4.67%, respectivamente y, por el contrario, tendencia al empeoramiento o vasoconstricción posterior a la ingesta de dietas a base de grasas saturadas animales y vegetales (hamburguesas y donas) de 8.24 a 4.17% y 6.96 a 4.66, respectivamente, esto concuerda con lo reportado en la bibliografía en donde dietas altas en grasas saturadas[1,2,8] causan disfunción endotelial con empeoramiento transitorio posprandial asociado con elevación de citocinas proinflamatorias y productos de la oxidación.

Al determinar el porcentaje de sujetos que tenían función endotelial posprandial normal, se observó que el aguacate (o la dieta a base de grasas monoinsaturadas) fue el único que logró tener mayor número de sujetos con función endotelial normal, 31.2% en comparación con el consumo de hamburguesa y fruta con el que solo permanecieron 12.5% con función endotelial normal y peor aún con las donas con las que solo se obtuvo 6.5%; por lo que la dieta a base de aguacate mejoró el grado de dismetabolismo posprandial, aunque sin mostrar esto significación estadística probablemente debido al pequeño número de sujetos comparados. Los efectos benéficos del aguacate se han demostrado porque anteriormente, en un estudio que evaluó el efecto posprandial en la vasodilatación y la inflamación en sujetos al ingerir una hamburguesa o una hamburguesa adicionada con aguacate, se mostró un efecto protector al agregar aguacate, evitando la vasoconstricción arterial y la elevación de citocinas proinflamatorias,[9] situación que se ha comprobado recientemente en sujetos con síndrome metabólico.[10]

Por último, al comparar todas las dietas, se encontró que la dieta a base de aguacate fue la única que mostró tendencia a lograr normalizar la función endotelial de los sujetos en relación con su estado basal, con índice de normalización calculado de 0.125 a 0.315, es decir, aumentando posterior al consumo de la dieta a base de aguacate. Hallazgo que confirman reportes previos en donde existe activación endotelial posprandial negativa al consumir dietas ricas en grasa saturada, con elevación

de factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, moléculas de adhesión intercelular 1 y moléculas de adhesión celular vascular 1 en plasma y que secundariamente llevan a disfunción,[11] lo que probablemente sucedió en nuestro estudio y lo que contribuyó al estado de disfunción en nuestros pacientes que consumieron dietas con base en grasas saturadas animales y vegetales. Es de llamar la atención en nuestro estudio el comportamiento de la función endotelial tras la ingesta de la dieta rica en carbohidratos simples en la que, aunque existió tendencia inicial a la mejoría de la función endotelial, al finalizar la evaluación se observó deterioro de la función en la mayoría de los casos, con índice de normalización negativo de 0.375 a 0.0625, probablemente esto pueda deberse a que el consumo elevado de carbohidratos finalmente resulta en carga de ácido úrico alto de forma transitoria que también se ha conocido como un estímulo nocivo para el endotelio al igual que las concentraciones de homocisteína, entre otras explicaciones; desafortunadamente no contamos con las concentraciones séricas de acido úrico de los sujetos evaluados; sin embargo, esto abre la oportunidad para futuros estudios.

La desventaja de este estudio es el escaso número de sujetos con función endotelial normal evaluados, por lo que se requeriría un estudio con mayor número de personas con endotelio normal y de uno y otro sexo para comprobar el efecto de los diferentes tipos de alimentos en el endotelio, pero se aporta el hallazgo de un muy elevado porcentaje de sujetos jóvenes aparentemente sanos con disfunción endotelial, lo que amerita un abordaje serio de tipo poblacional en nuestro país para dilucidar cuál es la verdadera magnitud de este problema y tomar las medidas pertinentes para su corrección y evitar que tengamos pacientes cada vez más jóvenes con complicaciones de aterosclerosis.

CONCLUSIONES

Existe elevada frecuencia de disfunción endotelial entre esta población estudiada de varones jóvenes aparentemente sanos. Las dietas ricas en grasas monoinsaturadas mejoran el perfil de vasodilatación arterial y logran normalizar la función endotelial en más sujetos en comparación con el resto de las otras dietas.

REFERENCIAS

1. Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, et al. Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: crossover-controlled study. Am J Clin Nutr 2007; 86: 923-928. doi: 10.1093/ajcn/86.4.923
2. González C, López N, Carranza J. Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes. Med Int Mex 2011; 27(6): 539-545.
3. Corretti M, Anderson T, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. JACC 2002; 39(2): 257-65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
4. Greenhalgh T. Valorar los efectos de una intervención. En: Las bases de la Medicina Basada en Evidencias. BMJ Publishing Group, Ed. Española, 2001; 199.
5. Carranza Madrigal J, García V, et al. Valores de función endotelial en niños mexicanos. Med Int Mex 2011; 27(5): 429-438.
6. Jaubert Millat J, Carranza Madrigal J, et al. Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Med Int Mex 2006; 22: 479-83.
7. Carranza Madrigal J, Sánchez Contreras LF et al. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. Med Int Mex 2005; 21: 171-5.
8. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, Kulunski JP, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. Hypertension 2008; 51: 376-382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101824
9. Zhaoping Li et al. Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. Food Funct 2012. doi: 10.1039/c2fo30226h
10. Raya-Farías A, Carranza-Madrigal J, Campos-Pérez Y, Cortés-Rojo C, Sánchez-Pérez TA. El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico. Med Int Méx 2018; 34(6): 840-847.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3238

11. Nappo F, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. J Am Coll Cardiol 2002; 39(7). doi: 10.1016/s0735-1097(02)01741-2

ANEXO

Anexo. Composición de los alimentos consumidos.

Grupo A. Grasas saturadas vegetales. Donitas Bimbo azucaradas y NutriLeche

Alimento	kcal	Grasas						Carbohidratos disponibles (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)
		Lípidos (g)	Grasas saturadas (g)	Grasas trans (g)	Grasas monoinsaturadas (g)	Grasas poliinsaturadas (g)	Colesterol (mg)			
Donitas azucaradas (4 pzas)	476	28	14	0	10	4	40	52	24	4
NutriLeche (200 mL)	115.7	6	3.2	-	-	-	-	11.04	11.04	4.4
Total	591.7	34	17.2	-	-	-	-	63.04	35.04	8.4

Grupo B. Grasas monoinsaturadas. Leche semidescremada y dos sándwiches de aguacate

Alimento	kcal	Grasas						Carbohidratos disponibles (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)
		Lípidos (g)	Grasas saturadas (g)	Grasas trans (g)	Grasas monoinsaturadas (g)	Grasas poliinsaturadas (g)	Colesterol (mg)			
Leche semidescremada LALA (220 mL)	101.2	3.52	2.2	-	-	-	-	10.56	10.56	6.8
Pan rendidor Bimbo (4 rebanadas)	240	2	-	0	1	1	0	44	4	8
Aguacate (1 pza)	162	15.9	2.4		10.2	1.8	0	6.3	-	2.1
Crema (2 cdas)	86	6.4	4.2	0	0	0	21.4	4.2	-	-
Total	589.2	27.8	8.8	-	-	-	-	65.06	14.5	16.9

Nota: ½ cucharadita de crema LALA en cada rebanada de pan y ½ pieza de aguacate en cada sándwich.

Grupo C. Grasas saturadas animales. NutriLeche y hamburguesa

Alimento	kcal	Grasas						Carbohidratos disponibles (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)
		Lípidos (g)	Grasas saturadas (g)	Grasas trans (g)	Grasas monoinsaturadas (g)	Grasas poliinsaturadas (g)	Colesterol (mg)			
NutriLeche (250 mL)	144.7	7.5	3.9	-	-	-	-	13.8	13.8	5.5
Pan de hamburguesa chico	134	2.2	-	-	-	-	-	25.8	3.8	5
Carne molida popular de res (40 g)	97	8.3	-	-	-	-	24.3	.	.	5.2
Queso asadero (16 g)	57.1	4.5	-	-	-	-	17.14	0.4	-	3.6
Mayonesa (2 cditas)	68	7.2	1.2	-	4.4	1.4	24.2	0.4	-	0.2
Salsa catsup (2 cdas)	29	0.1	-				-	7.6	-	0.5
Queso amarillo (1 rebanada)	50	2.95	-				7.55	2.45	-	3.5
½ taza de verdura (jitomate, lechuga, cebolla, jalapeño)	12.5	-	-					2	-	1
Total	592.3	32.75	5.1	-	4.4	1.4	73.19	50.45	17.6	24.5

Grupo D. Jugo de naranja natural y sandía

Alimento	kcal	Grasas						Carbohidratos disponibles (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)
		Lípidos (g)	Grasas saturadas (g)	Grasas trans (g)	Grasas monoinsaturadas (g)	Grasas poliinsaturadas (g)	Colesterol			
Jugo de naranja natural (3 tazas de 250 mL)	324	1.2	-	-	-	-	-	75	60.6	4.8
Sandía (4½ rebanada de 200 g)	270	1.35	-	-	-	-	-	67.9	55.8	5.85
Total	594	2.55	-	-	-	-	-	142.9	116.4	10.65

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3238

NUEVO

Quadriloid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es Quadriacción

Alivia los Quadros Dermatológicos[1]

1 Anestésico[1]

2 Antiinflamatorio[1]

3 Antimicrobiano[1]

4 Antifúngico[1]

Consultar IPP QUADRILOID

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

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Línea Dermatológica
LIOMONT

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 485-491.

Incidencia de eclampsia en cuidados intensivos en Matamoros, Tamaulipas, México

Incidence of eclampsia in intensive care in Matamoros, Tamaulipas, Mexico.

Jesús Adrián Maldonado-Mancillas,[1] Mario Alberto Tinoco-Álvarez,[2] Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria,[4] Sol Zenith González-Mendoza[3]

Resumen

ANTECEDENTES: En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, además, existen otras afecciones asociadas con hipertensión durante el embarazo, como la eclampsia y, en mucho menor frecuencia, el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), por lo que juntas constituyen la principal causa de muerte asociada con complicaciones del embarazo.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de los casos de eclampsia que ingresan en una unidad de cuidados intensivos y el grupo de edad más susceptible a la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, retrospectivo y transversal en el que, de enero de 2012 a diciembre de 2018, con el diario de ingresos y egresos de la UCI del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, México, se capturó y analizó estadísticamente cada variable.

RESULTADOS: De los 2497 pacientes recibidos a terapia intensiva en el periodo de estudio, 227 casos fueron de Ginecología y Obstetricia, 206 con el diagnóstico de embarazo complicado en general con edades de 13 a 46 años. Con eclampsia hubo 48 pacientes (23.3%) predominando la edad de 18 años.

CONCLUSIONES: La eclampsia representó hasta 6.3% del total de pacientes ingresadas con embarazo complicado en general y, en comparación con los reportes de la Secretaría de Salud en 2007, el porcentaje se ha reducido hasta 34% del total en esta sede hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: Eclampsia; cuidados intensivos; incidencia.

Abstract

BACKGROUND: According to the Health Ministry of Mexico, preeclampsia represents up to 34% of total maternal deaths. In addition, there are other entities associated with hypertension during pregnancy, such as eclampsia, and in much lower frequency, the HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzymes and low platelets). Together, the latter constitute the main cause of death associated with pregnancy complications.

OBJECTIVE: To know the incidence of eclampsia cases entering an intensive care unit and the age group most susceptible to mortality.

MATERIAL AND METHOD: An observational, retrospective and cross-sectional study was done using the journal of income and expenditures of the ICU, General Hospital of Matamoros, Tamaulipas, Mexico, from January 2012 to December 2018; each variable was statistically analyzed.

RESULTS: Of the 2497 patients admitted to the intensive care unit, 227 cases were from Gynecology and Obstetrics. Of these, 206 were diagnosed with general pregnancy complications, in the age group of 13 to 46 years. Eclampsia was found in 48 patients (23.3%), predominating the age of 18 years.

CONCLUSIONS: In general, eclampsia represented up to 6.3% of the total number of patients admitted with a complicated pregnancy. In comparison to those reported by the Ministry of Health in 2007, the percentage in this hospital has been reduced up to 34%.

KEYWORDS: Eclampsia; Critical care; Incidence.

[1] Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Adscrito a la UCI.
[2] Jefe de Medicina Interna.
[3] Residente de tercer año de Medicina Interna.
Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, México.
[4] Estudiante de quinto año de la carrera Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Tamaulipas, México.

Recibido: 21 de junio 2019

Aceptado: 9 de septiembre 2019

Correspondencia
Jesús Adrián Maldonado Mancillas
amaldona@uat.edu.mx

Este artículo debe citarse como
Maldonado-Mancillas JA, Tinoco-Álvarez MA, De la Garza-Longoria RS, González-Mendoza SZ. Incidencia de eclampsia en cuidados intensivos en Matamoros, Tamaulipas, México. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 485-491.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3293

ANTECEDENTES

Se calcula que anualmente mueren en el mundo 50,000 mujeres por enfermedad hipertensiva del embarazo, la Organización Mundial de la Salud reporta que cada siete minutos muere una mujer por esta causa. En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, además, existen otras afecciones asociadas con hipertensión durante el embarazo, como la eclampsia y, en mucho menor frecuencia, el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), por lo que juntas constituyen la principal causa de muerte asociada con complicaciones del embarazo.[1] En un estudio realizado en México y en Tailandia por Lumbiganon y colaboradores, se encontró que en general la prevalencia de preeclampsia en México y Tailandia fue de 5.5 y 1.9%, respectivamente; por tanto, la eclampsia es una rara pero grave complicación en combinación con la preeclampsia, el conjunto preeclampsia-eclampsia sigue siendo uno de los principales problemas para el manejo seguro de la embarazada, especialmente en algunos países como el nuestro.[2] En otros países de América Latina, como Perú, también se han realizado estudios de preeclamspia-eclampsia, que han encontrado que la edad promedio de las pacientes fue de 25.2 años, las menores de 19 años representaron un porcentaje importante, similar a lo reportado en otras publicaciones, y subraya que las adolescentes son un grupo de riesgo mayoritario. Sin embargo, no soslaya un pequeño porcentaje de pacientes mayores de 40 años con esta enfermedad.[3]

En un estudio de España, en 2017 en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, incluyeron 262 mujeres con preeclampsia grave, con promedio de edad de 30.47 ± 5.7 años, entre los 65,503 partos ocurridos en el hospital. La incidencia de preeclampsia grave en el estudio fue de 4 por cada 1000 partos. Esto representó que 0.37% de las pacientes ingresadas en el hospital tras dar a luz requirieron ingreso en UCI por preeclampsia grave, eclampsia o síndrome HELLP. La estancia media de nuestras pacientes fue de cinco días, sin diferencias entre las tres afecciones.[4] En el *National Vital Statistics Report*, Ventura y su grupo (2000)[2] calcularon que la incidencia de eclampsia en Estados Unidos en 1998 se aproximó a 1 en 3250. Clasificadas entre las toxemias de la segunda mitad del embarazo, se cree que son producidas por peculiares trastornos metabólicos de la gestación de naturaleza más o menos conocida, en las que interviene el síndrome general de adaptación de Selye de manera predominante y cuyas manifestaciones no son más que diferentes grados de una identidad patológica única que alcanza el acmé de su desarrollo cuando ocurren convulsiones de tipo epileptiforme.[3] La eclampsia se define como el advenimiento de crisis convulsivas generalizadas en una paciente embarazada sin una enfermedad cerebral preexistente u otra causa explicable.[4] Las convulsiones asociadas con la eclampsia pueden producir daño orgánico permanente. Además, de no tratarse, puede llevar al coma, daño cerebral o muerte materna o fetal.[5] La eclampsia ocurre casi exclusivamente en la segunda mitad del embarazo y es más frecuente en el octavo y noveno mes de la gestación.[6] La eclampsia anteparto se refiere a la eclampsia que surge antes de la labor de parto y se considera prematura si ocurre antes de la semana 28 de gestación.[7] Las convulsiones que ocurren en la labor de parto son llamadas intraparto y las que se denominan posparto son las convulsiones que ocurren en los siete días posteriores a la expulsión del producto y el alumbramiento de las membranas. La eclampsia intercurrente es la que sucede antes del parto, pero puede manejarse con tratamiento médico cuando pueda efectuarse labor de parto.[8] En estudios anteriores, hasta 10% de las mujeres eclámpticas, en especial nulíparas, no padecía crisis convulsivas sino

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3293

48 horas después del parto, como lo comentan López y su grupo, que refieren que incluso una cuarta parte de las crisis convulsivas de origen eclámptico aparecen más allá de las 48 horas posparto.[9] La investigación realizada en Brasil por Ramos de Amorim y colaboradores[10] en mujeres jóvenes (menores de 30 años) y maduras (mayores de 30 años) demostró que en el grupo de 73 casos en mujeres jóvenes que tuvieron eclampsia ante e intraparto la mortalidad fue de 5.5% en comparación con los 89 casos de mujeres maduras con edad superior a 30 años con 20% de mortalidad. El mayor intervalo de presión sistólica fue menor en las pacientes menores de 30 años en comparación con las mayores de esta edad: 175.5 y 153.9 mmHg *vs* 188.3 y 164.7 mmHg, respectivamente. Langer, en 2008, demostró que en las pacientes maduras, la hipertensión es significativamente superior durante el embarazo, lo que se relaciona con la toxemia, y la vasoconstricción generalizada es mayor de lo demostrado en estos datos en las pacientes jóvenes; sin embargo, la diferencia estriba en que aumenta la presión arterial desde una presión menor en el grupo de mujeres jóvenes en comparación con mujeres maduras, que pueden ser propensas a tener obesidad o hipertensión arterial previo al embarazo.[11] Esto último lo mostró una serie de datos morfológicos de autopsias efectuadas en 33 pacientes eclámpticas que se dividieron en dos grupos según la edad, las hemorragias cerebrales parenquimatosas se encontraron en 57.7% de los casos, también se encontró evidencia microscópica de pielonefritis crónica, glomerulonefritis crónica y nefroesclerosis en 42.4% de los casos; en las pacientes mayores de 30 años en comparación con las menores de 30 años se encontraron más cambios patológicos, esto fue significativo en casi todos los órganos, lo que demuestra mayor incidencia de enfermedad renal e hipertrofia cardiaca en los cadáveres de mujeres mayores de 30 años que murieron por eclampsia.[11] Una de las causas de muerte materna más común y tratable es la preeclampsia que, si no se trata, puede terminar causando convulsiones (eclampsia), daño renal, hepático y la muerte. Una de las bases en el tratamiento recomendado por la OMS es el sulfato de magnesio, que es el medicamento más efectivo, de bajo costo y seguro para tratar este padecimiento. El sulfato de magnesio ha sido el tratamiento de elección prescrito desde hace 20 años; sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo suelen administrarse algunos medicamentos con elevado riesgo, como el diazepam y la fenitoína. Existen estudios en los que se determinaron algunas barreras en la administración del tratamiento con sulfato de magnesio.[11]

Aunque la eclampsia suele considerarse un evento monofásico sin secuelas neurológicas a largo plazo, en varios estudios se ha demostrado edema citotóxico en 25% de las mujeres que sufrieron crisis convulsivas debido a la eclampsia y luego de varios meses posparto, estudios de neuroimagen mostraron áreas de infarto cerebral.[12] Existe evidencia de que las mujeres que sufrieron eclampsia también tienen cierto grado de disfunción neurocognitiva y propensión a enfermedades neuropsiquiátricas.[13] En otros estudios, como el de Briones, se determinó que sería conveniente que el manejo fuese conservador; en pacientes con preeclampsia y eclampsia es una alternativa factible en hospitales que cuentan con unidades de cuidados intensivos, con objeto de mejorar el pronóstico y la supervivencia de los recién nacidos pretérmino.[14] En un estudio realizado en 2018 por De la garza y su grupo, del servicio de medicina interna del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, en 4619 pacientes que ingresaron de junio de 2012 a junio de 2017, se encontró que la mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular era la causa de crisis convulsivas en 234 pacientes del sexo masculino, que corresponde a 53.4% de quienes ingresaban con un problema cerebrovascular, en comparación con 202 pacientes del

sexo femenino, que equivalen a 46.1%, con edad media de 65.4 años, alejándose de la posibilidad de causar eclampsia.[15]

Esta investigación tiene el objetivo de analizar y cuantificar los casos de eclampsia que llegan a la unidad de cuidados intensivos en un hospital general, conocer cuántas pacientes tuvieron un egreso favorable y cuáles permanecieron más tiempo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como conocer la edad promedio predominante.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, efectuado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, México, de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2018. Se utilizaron dos instrumentos, el primero fue el libro de registro de ingresos y egresos y el segundo el expediente clínico hospitalario de cada paciente. Los criterios de inclusión fueron: todas las pacientes que llegaron a la UCI, con embarazo y eclampsia; los criterios de exclusión fueron: pacientes ingresadas a la UCI sin eclampsia y sin embarazo. Se evaluaron las pacientes jóvenes mediante el tratamiento de la información con el programa SPSS 25.0.

RESULTADOS

De 2497 pacientes recibidas a terapia intensiva del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, 227 casos fueron del Departamento de Ginecología y Obstetricia, 206 con embarazo complicado en general y 48 pacientes (23.3%) con eclampsia; se encontraron los siguientes datos: la correlación bilateral de Pearson Edad-egreso se estableció positiva 1 (**Cuadro 1**). Asimismo, se determinó una estancia mínima de cero a cuatro días, con media de dos días, en 37.5% (**Cuadro 2**). En relación con el grado de complicación y la utilización de ventilación

Cuadro 1. Correlación edad-egreso

		Edad	Egreso
Edad	Correlación de Pearson	1	-.078
	Sig. (bilateral)		.613
	N	48	45
Egreso	Correlación de Pearson	-.078	1
	Sig. (bilateral)	.613	
	N	45	45

mecánica solo 10.5% de las pacientes requirió asistencia ventilatoria (**Cuadro 3**). También se tomó en cuenta el motivo de egreso de la UCI, se encontró que 10.9% fue por defunción y en 4.2% no se conoció el motivo (**Cuadro 4**). La edad mantuvo media de 20.8 años, pero con predominio de 18 años en 50% de los casos (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo se ha mantenido como problema de salud pública de frecuencia moderada en México y en otros países, según los datos recopilados en diferentes estudios y bases de información de la OMS; en la Secretaría de Salud se determina hasta 5% para cualquier embarazo y 11% para los primeros embarazos, asociando hasta 34% del total de las muertes maternas en 2007, mayoritariamente por complicaciones de la hipertensión asociada con el embarazo, como eclampsia y síndrome HELLP, entre otras. Los resultados de esta investigación, en el periodo que abarcó de enero de 2012 a diciembre de 2018 con 206 casos con hipertensión asociada con el embarazo que ingresaban a la unidad de cuidados intensivos, fueron muy similares a la estadística nacional de México y de la OMS, con predominio de las pacientes jóvenes con edades de 18 a 20 años y, tomando en cuenta el factor de gravedad de la eclampsia, hubo tendencia a disminuir los casos complicados y en los que padecían esta

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3293

Cuadro 2. Días de estancia en UCI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Días/válido	0	4	8.3	9.1	9.1
	1	15	31.3	34.1	43.2
	2	18	37.5	40.9	84.1
	3	5	10.4	11.4	95.5
	4	2	4.2	4.5	100.0
	Total	44	91.7	100.0	
Perdidos	Sistema	4	8.3		
Total		48	100.0		

Cuadro 3. Ventilación mecánica en UCI 2012-2018

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	5	10.4	10.9	10.9
	No	41	85.4	89.1	100.0
	Total	46	95.8	100.0	
Perdidos	Sistema	2	4.2		
Total		48	100.0		

Cuadro 4. Motivo de egreso de UCI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Defunción	3	6.3	6.7	6.7
	Mejoría	42	87.5	93.3	100.0
	Total	45	93.8	100.0	
Perdidos	Sistema	3	6.3		
Total		48	100.0		

enfermedad, a aumentar los egresos por mejoría con 93.3% de la estancia de UCI y fue discretamente mayor que los datos reportados por la Secretaría de Salud de 2007 y muy similar a los reportados por España.

En los últimos años este problema de salud se ha abordado de manera inter e intradisciplinaria, con adecuada implementación de medidas eficientes por parte del personal de la salud en esta institución y adecuada profilaxis y disolución de las barreras en el tratamiento. Por las edades encontradas en este estudio hubo tendencia de ver más jóvenes embarazadas; se propone, que mediante la vinculación interinstitucional, se incrementen y promuevan los programas de apoyo para la Secretaría de Salud, mediante la participación directa de instituciones universitarias y los jóvenes mismos, que cursen programas académicos relacionados con la salud, como la carrera de Médico Cirujano, Enfermería general, Psicología y Trabajo Social; que permitan acercarse a los planteles educativos, como secundarias y preparatorias, para abordar los

Cuadro 5. Edades

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	13	1	2.1	2.1	2.1
	14	3	6.3	6.3	8.3
	15	3	6.3	6.3	14.6
	16	4	8.3	8.3	22.9
	17	5	10.4	10.4	33.3
	18	8	16.7	16.7	50.0
	19	5	10.4	10.4	60.4
	20	5	10.4	10.4	70.8
	21	2	4.2	4.2	75.0
	23	2	4.2	4.2	79.2
	24	1	2.1	2.1	81.3
	27	2	4.2	4.2	85.4
	29	1	2.1	2.1	87.5
	30	2	4.2	4.2	91.7
	32	1	2.1	2.1	93.8
	33	1	2.1	2.1	95.8
	45	1	2.1	2.1	97.9
	46	1	2.1	2.1	100.0
	Total	48	100.0	100.0	

temas de embarazo y la adolescencia y, de esta manera, por medio de rondas de trabajo conjuntas, se logre el decremento directo de la casuística, morbilidad y mortalidad de embarazos en adolescentes o no deseados porque estos últimos generalmente se relacionan con mal apego del control prenatal y, por ende, con sus complicaciones.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Rodríguez EN, Nava-Salazar S, Morán C, Romero-Arauz JF, Cerbón-Cervantes MA. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. Revista de Investigación Clínica 2010; 62: 252-260
2. Miniño Arialdi M, Arias Elizabeth, Kochanek Kenneth D, Murphy Sherry L, Smith Betty L, Division of vital statistics. Volume 50, Number 15 http://ghdx.healthdata.org/series/united-states-national-vital-statistics-system-nvss
3. Barreto Rivero S. Preeclampsia severa, eclampsia y síndrome HELLP. Características maternas y resultado neonatal. Unidad de cuidados intensivos maternos. Instituto Materno Perinatal. Lima, Perú 1999-2000. Instituto Materno Perinatal. Lima, Perú. Red de revistas científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. https://www.redalyc.org/html/912/91221104/
4. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MÁ, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica. Med Intensiva 2011; 35(8): 478-483
5. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, National Vital Statistics Reports 2000.
6. Hellamn, Leveno, Pritchard JA. Ginecología Obstetricia Williams, 25ª ed, México, 2019.
7. Lipstein H, Lee CC, Crupi RS. A current concept of eclampsia. Am J Emerg Med 2003; 21(3): 223-6. doi: 10.1016/s0735-6757(02)42241-3
8. Zetina F. La preeclampsia y la eclampsia. Ginecol Obstet Mex 2011;79(3):156-162.
9. López-Llera M, Rubio Linares G, Hernández Horta JL. Maternal mortality rates in eclampsia. AJOG 1976; 124: 149-155. https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)33291-4

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3293

10. Ramos de Amorim MM, Santos LC, Feitosa Porto AM, Dias Martins L. Risk factors for maternal death in patients with severe preeclampsia and eclampsia. Rev Bras Saude Mater 2001; 1. https://doi.org/10.1590/S1519-38292001000300004
11. Langer A, Villar J, Tell K, Kim T, Kennedy S. Reducing eclampsia-related deaths--a call to action. Lancet 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60321-9
12. Lumbiganon P, Gülmezoglu M, Piaggio G, Langer A, Grimshaw J. Magnesium sulfate is not used for pre-eclampsia and eclampsia in Mexico and Thailand as much as it should be. Bull World Health Organ 2007. doi: 10.2471/BLT.06.037911
13. Raps EC, Galetta SL, Broderick M, Atlas SW. Delayed peripartum vasculopathy: Cerebral eclampsia revisited. Ann Neurol 1993; 33(2): 222-5. doi: 10.1002/ana.410330215
14. Briones Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, González-Vargas Á, Briones-Vega CG. Resultado perinatal con tratamiento conservador en la preeclampsia eclampsia. Reporte preliminar. Cir Cir 2003; 71: 112-115.
15. De la Garza-Longoria RS, Maldonado Mancillas JA, Mendoza-Múzquiz PL, Sánchez L. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna. Med Int Méx 2018; 34(6): 874-880. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2062

Locoid®

17 butirato de hidrocortisona

Eficaz corticoide en crema

- Potente acción antiinflamatoria con **bajo riesgo** de **atrofia cutánea**[1]
- Buen perfil de **seguridad,** al ser un **dermocorticide no halogenado** [1,2,3,4]
- **Mejoría visible** de los síntomas [2]
- **Reduce** de manera significativa el **eritema, induración y descamación** de la piel [2]

Rápido alivio de la Dermatitis

1. Pierard, G. (2006). Le 17-butyrate d'1hydrocortisone (Locoid), un trentenaire toujours innovateur. Revue Médicale de Liege, 61 (2), 128-30.
2. Rajka, G., & Veijans, H. L. (1986). Hydrocortisone 17-Butyrate (Locoid®) 0.1 % Fatty Cream versus Desonide (Apolar®) 0· 1 % Ointment in the Treatment of Patients Suffering from Atopic Dermatitis. Journal of International Medical Research, 14(2), 85-90.
3. Lugo AR. Buen uso de los esteroides tópicos. Med Cutan Ibero LatAm. 2013;41(6):245-53. 4 Grau PS. Corticoides tópicos. Actualización. Med Cutan Ibero LatAm. 2006;16(1):33-8 Reg Núm 77056 SSA IV Aviso de publicidad: 203300202C0577

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

Línea Dermatológica LIOMONT

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

LIOMONT ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 492-501.

Análisis fenotípico y de factores que afectan el tratamiento en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de apnea posicional del sueño en una población mexicana

Phenotypic analysis and factors affecting treatment in patients with sleep apnea syndrome and sleep positional apnea syndrome in a Mexican population.

Luis Alberto Pérez-Ortiz,[1] Josefina Hernández-Cervantes,[2] Jorge Varela-Blanco,[3] Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada,[4] Silvia García[5]

Resumen

OBJETIVOS: Identificar factores fenotípicos en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y el subtipo síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño, si éstos repercuten en el tratamiento y conocer la condición de los enfermos en casa.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico y comparativo efectuado del 1 de junio de 2017 al 31 de diciembre de 2018 en el que se analizaron pacientes con diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño confirmado por polisomnografía. Se dividieron en dos grupos: síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño; se revisaron los expedientes clínicos que incluyeran escalas validadas de sueño; se les contactó telefónicamente para evaluar su condición médica en casa y se comparó con la previa al tratamiento, se documentaron las quejas derivadas del dispositivo de presión positiva continua de aire (CPAP).

RESULTADOS: Se evaluaron 153 pacientes, 62% tenían síndrome de apnea obstructiva del sueño y 48% síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño. No hubo diferencias fenotípicas, a excepción de dislipidemia que fue mayor en enfermos con síndrome de apnea obstructiva del sueño ($p < 0.03$). El CPAP fue el tratamiento más prescrito; pese a que en las escalas validadas de síndrome de apnea obstructiva del sueño hubo mejoría, en el seguimiento telefónico la percepción de los pacientes fue que no la hubo.

CONCLUSIONES: No hubo diferencias fenotípicas, excepto por mayor dislipidemia entre enfermos con síndrome de apnea obstructiva del sueño; el tratamiento fue similar.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; apnea.

Abstract

OBJECTIVES: To identify phenotypic factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and its positional obstructive sleep apnea syndrome (POSAS) subtype; to know if they impact in treatment response and patient condition at home.

MATERIAL AND METHOD: An observational, analytical and comparative study was done from June 1st 2017 to December 31st 2018 with polysomnography-confirmed OSAS diagnosis. They were divided into OSAS and POSAS groups; their clinical records and sleep scales were evaluated; patients were contacted by telephone, were asked about their medical condition and treatments' complaints about continuous positive air pressure (CPAP).

RESULTS: 153 OSAS patients were evaluated; 62% had OSAS and 48% POSAS. There were no differences in phenotypic variables between groups, only dyslipidemias were more frequent among OSAS patients ($p < 0.03$). CPAP was the most used treatment; in telephone follow-up validated scales in OSAS got improvement; however, in patients' perception there was no improvement.

CONCLUSIONS: Phenotypic factors were similar in both groups; increased lipid was documented in OSAS group. Treatment was similar.

KEYWORDS: Obstructive sleep apnea syndrome; Apnea.

[1] Neurólogo y residente de Neurofisiología Clínica.
[2] Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica.
[3] Médico adscrito al servicio de Neurofisiología Clínica.
[4] Doctora en Ciencias. División de Medicina Genómica.
[5] Neuróloga y Maestra en Ciencias, Servicio de Investigación Clínica.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 11 de noviembre 2019
Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia
Silvia García
rolasil@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Pérez-Ortiz LA, Hernández-Cervantes J, Varela-Blanco J, Alcaraz-Estrada SL, García S. Análisis fenotípico y de factores que afectan el tratamiento en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de apnea posicional del sueño en una población mexicana. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 492-501.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3674

ANTECEDENTES

Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño son muy prevalentes en hombres y mujeres a la edad de 40 a 60 años. Entre éstos el ronquido y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) son los trastornos más comunes y están asociados con la edad y género.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se caracteriza por hipopneas y apneas durante el sueño que resultan en cese del flujo aéreo oro-nasal y en consecuencia en hipercapnia e hipoxemia. Las consecuencias de no ser diagnosticado y tratado son incremento de la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular, afectación de la calidad de vida, incremento de accidentes viales, entre otras.

El diagnóstico y la severidad del síndrome de apnea obstructiva del sueño se basan en el índice de apnea/hipopnea, si es de 5 a 15 en una hora se define como síndrome de apnea obstructiva del sueño leve, 15 a 30 moderado y más de 30 se considera severo.

La fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño es compleja e implica factores anatómicos y funcionales, que juegan diferentes papeles en el entendimiento de los diferentes fenotipos del síndrome de apnea obstructiva del sueño.[1] Algunos pacientes tienen aumento del índice de eventos respiratorios durante el sueño, especialmente en posición supina, condición que se conoce como predominantemente supino o apnea posicional obstructiva del sueño. La prevalencia de este último varía según el criterio utilizado, es más común en jóvenes y menos obesos.

La terapia posicional ha sido de utilidad particularmente en enfermos con apnea posicional obstructiva del sueño,[2] los cambios en la posición corporal alteran el fenotipo y pueden causar síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).[3] La terapia posicional puede combinarse con otros tratamientos para reducir la severidad del SAOS.[4]

A pesar de la variedad de tratamientos, los pacientes con apnea posicional obstructiva del sueño pueden o no beneficiarse con ellos a largo plazo.[5] Una revisión realizada en 2017[6] identificó los factores que limitan su uso rutinario y evaluación confiable, entre éstos destacan: falta de definición universal del trastorno, de especificidad clínica y de guías unificadas de abordaje y manejo.

El tratamiento patrón de referencia contra el SAOS moderado y severo es el dispositivo de presión positiva continua de aire (*Continuous Positive Air Pressure,* CPAP), con buenos resultados; sin embargo, con mal apego entre los pacientes; este tratamiento alivia los síntomas y reduce la hipersomnolencia diurna, así como las complicaciones, como disfunción neurocognitiva y mortalidad cardiovascular,[7] mejora la continuidad del sueño y la calidad de vida;[8-11] su éxito depende del apego; sin embargo, se ha documentado falta de apego entre 29 y 83%[12-14] con incremento de padecimientos cardiovasculares a 30 días de desuso.[15] Las causas de falta de apego son variadas, algunos enfermos no lo usan el tiempo mínimo requerido, lo que limita al enfermo en su desempeño diurno[16] y calidad de vida,[17,18] otro grupo de enfermos se rehúsan al inicio del tratamiento.[19]

Existen factores predictores del apego a CPAP a largo plazo: características morfológicas de los pacientes, severidad del SAOS, apego temprano, hipersomnolecia diurna, edad avanzada y tabaquismo.[20-25] También hay aspectos inherentes al dispositivo que repercuten negativamente en el apego, a saber: la incomodad y ajuste inadecuado de la mascarilla, ruido generado, la interferencia con la vida cotidiana, sequedad

nasal, congestión, rinorrea, sinusitis y reacción alérgica, parámetros inadecuados del dispositivo[26] y la percepción temprana por el paciente es crítica para la continuidad del tratamiento.[27]

Es contundente que la severidad de los síntomas y su alivio con CPAP es el mejor predictor de apego.[28,29] Poco más de 30% de los pacientes abandonan el CPAP,[30] de ellos 25% durante el primer año y alrededor de 50% tienen apego irregular;[31-33] de los que lo utilizan con regularidad el promedio de uso por la noche es de 3.5 a 5.3 horas.[34] Asimismo, factores no médicos, como cobertura de salud, características socioculturales y psicológicas, desconocimiento, poco acceso a profesionales capacitados y experiencia previa con CPAP contribuyen a falta de apego.[35]

El objetivo de esta investigación fue identificar los factores fenotípicos en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y subtipo apnea posicional obstructiva del sueño, si éstos repercuten en la respuesta al tratamiento y la condición de los enfermos en casa una vez tratados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico y comparativo efectuado en pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SOAS) mediante polisomnografía durante el periodo comprendido del 1 de junio de 2017 al 31 de diciembre de 2018; el estudio se realizó en el Laboratorio de Sueño del Departamento de Neurofisiología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; el estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación.

Se revisaron los expedientes clínicos de cada persona sometida a estudio de polisomnografía y cuya conclusión diagnóstica había sido síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). La información recolectada en cada caso incluyó: edad en años, sexo, talla en cm, peso en kg, índice de masa corporal (IMC), lugar de residencia, estado civil, circunferencia de cuello en cm, hábito tabáquico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad obstructiva crónica, síndrome depresivo, síndrome ansioso, arritmias cardiacas y administración crónica de fármacos. En relación con el trastorno del sueño se determinó: puntuación de índice de apnea/hipopnea, índice de apnea/hipopnea en supino, índice clínico de apnea del sueño (SACS), escala de Mallapati, escala de Epworth y escala STOP-Bang. En cuanto al tratamiento prescrito: tratamiento posicional, dispositivos orales, dispositivos de presión positiva, tratamiento combinado y cirugía de la vía aérea superior. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con el índice de apena/hipopnea en posición supina en grupo 1: diagnóstico de SAOS y grupo 2: diagnóstico de apnea posicional obstructiva del sueño.

Todos los pacientes fueron contactados telefónicamente, solo cinco no fueron localizados; una vez que nos identificamos y les comentamos la naturaleza de la llamada y el destino de la información que proporcionasen, solicitamos su anuencia para participar en el estudio, todos aceptaron. Se hicieron las siguientes preguntas: ¿Le proporcionaron algún tratamiento contra su problema de apnea del sueño? ¿Qué tratamiento le prescribieron? ¿Cuánto tiempo tiene con el tratamiento?, se les realizaron las escalas de Epworth y STOP-Bang. En los que usaban CPAP (118/153 enfermos) también preguntamos: ¿usa el dispositivo como se lo prescribieron?, si la respuesta era negativa la siguiente pregunta era ¿por qué?, finalmente les preguntamos ¿qué molestias le ocasiona dispositivo?, los investigadores nos dimos a la tarea de clasificar las repuestas en molestias: físicas por el dispositivo, psicológicas y otras.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-20. Se realizó estadística descriptiva para

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3674

conocer el comportamiento de las diferentes variables en los grupos estudiados; la estadística inferencial fue con t de Student para variables numéricas de distribución normal y χ^2 para variables nominales.

RESULTADOS

En total se evaluaron 153 expedientes del mismo número de pacientes; 59 (38%) mujeres y 94 (62%) varones; todos cumplieron los criterios de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) clínicos y con polisomnografía positiva. El 67% de los pacientes eran casados, 20% solteros y 13% divorciados ($p < 0.46$); en su mayoría vivían en zonas urbanas y en la Ciudad de México, en su distribución geográfica no hubo diferencias ($p < 0.384$).

Los pacientes se dividieron en dos grupos: en el grupo 1: síndrome de apnea obstructiva del sueño (94 enfermos) y grupo 2: apnea posicional obstructiva del sueño (59 pacientes); en ambos los hombres predominaron (60 *vs* 34 y 34 *vs* 25, respectivamente; $p < 0.443$).

En edad, talla, peso, IMC y circunferencia de cuello no mostraron diferencia entre los grupos estudiados (**Cuadro 1**).

En ambos grupos se analizaron la existencia o ausencia de: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, arritmias cardiacas, dislipidemia, rinitis alérgica, insomnio, depresión y ansiedad en la dislipidemia; se encontró que los pacientes con SAOS eran más dislipidémicos ($p < 0.03$); el resto no fue diferente en los grupos de estudio (**Cuadro 2**).

La mayoría de los pacientes, de uno y otro grupo, fueron tratados con dispositivo de presión positiva continua (CPAP), la segunda estrategia de manejo fue la terapia posicional y el menor de los casos con dispositivos orales, cirugía de vía aérea superior y combinación de éstos.

Una vez contactados los pacientes telefónicamente, se realizó el análisis de la efectividad con las puntuaciones de las escalas de Epworth, STOP-Bang pretratamiento y postratamiento; no hubo diferencias entre los grupos de estudio; la reducción en las puntuaciones de Epworth, aunque se observó en ambos grupos, tuvo tendencia no significativa ($p < 0.08$) a ser menor en el grupo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (**Cuadro 3**).

De los pacientes contactados, 114 usaban CPAP, de los que 76 pertenecían al grupo de síndrome de apnea obstructiva del sueño y 38 al de apnea posicional obstructiva del sueño, mientras que 4 recibieron tratamiento combinado (posicional, oral y presión positiva); los 35 restantes recibieron terapia posicional, dispositivos orales o se les realizó cirugía de la vía aérea superior, sin mostrar diferencias significativas entre el tipo de tratamiento ($p = 0.22$). **Cuadro 4**

Los pacientes en CPAP utilizaron el dispositivo al menos 6 h por día; sin embargo, no continuas debido a factores ligados al dispositivo de CPAP en 43 pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y 26 pacientes con apnea posicional obstructiva del sueño, los pacientes refirieron: mascarillas de tamaño inadecuado para el enfermo, grandes o chicas, muy apretadas o muy flojas y percepción de demasiada presión en el aire; 22 pacientes por factores físicos, cuyas molestias eran rinorrea, constipación y congestión nasal y aerofagia; 12 por factores psicológicos, ansiedad por sentir un dispositivo en la vía respiratoria o sensación de minusvalía por tener que utilizar una mascarilla "para respirar" y 15 pacientes por otros factores, entre ellos: "no hubo abasto puntual del oxígeno", así como apoyo inconstante del ISSSTE y de la compañía que proporciona CPAP. No hubo diferencias entre los dos grupos ($p = 0.09$); en su mayoría se debieron a factores ligados a dispositivo, predominando en el

Cuadro 1. Características demográficas y antropométricas de los pacientes estudiados con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS, n = 94) y síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño (SAPOS, n = 59)

	SAOS/SAPOS	N = 153	Media	Valor de p
Edad (años)				
	SAOS	94	56 ± 14	0.3
	SAPOS	59	51 ± 15	
Talla (cm)				
	SAOS	94	166 ± 9	0.08
	SAPOS	59	158 ± 36	
Peso (kg)				
	SAOS	94	85 ± 19	0.21
	SAPOS	59	84 ± 16	
IMC				
	SAOS	94	49 ± 14	0.44
	SAPOS	59	49 ± 12	
Circunferencia del cuello (cm)				
	SAOS	94	41 ± 6	0.79
	SAPOS	59	40 ± 6	
Sexo (%)				
Masculino	SAOS	60	39.2	0.4
	SAPOS	34	22.2	
Femenino	SAOS	34	22.2	
	SAPOS	25	16.3	
Estado civil (%)				
Soltero	SAOS	14	9.15	0.04
	SAPOS	18	11.76)	
Casado	SAOS	65	42.48	
	SAPOS	36	23.5	
Divorciado	SAOS	15	9.80	
	SAPOS	5	3.26	
Residencia-zonas del país (%)				
Norte	SAOS	8	5.22	0.3
	SAPOS	7	4.57	
Centro	SAOS	6	3.92	
	SAPOS	4	2.61	
CDMX	SAOS	70	45.75	
	SAPOS	45	29.41	
Sur	SAOS	10	6.53	
	SAPOS	2	1.30	

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3674

Cuadro 2. Factores de riesgo y otras comorbilidades asociados con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS, n = 94) y síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño (SAPOS, n = 59)

	SAOS, núm. (%)	SAPOS, núm. (%)	p
	94 (62)	59 (38)	
Tabaquismo			
Sí	15	8	0.68
No	79	51	
Hipertensión arterial sistémica			
Sí	36	18	0.32
No	58	41	
Diabetes mellitus 2			
Sí	20	9	0.35
No	74	50	
Dislipidemia			
Sí	20	5	0.03
No	74	54	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
Sí	5	1	0.26
No	89	58	
Rinitis alérgica			
Sí	2	1	0.85
No	92	58	
Depresión			
Sí	7	8	0.21
No	87	51	
Ansiedad			
Sí	5	2	0.57
No	89	57	
Insomnio			
Sí	5	0	0.72
No	89	59	
Arritmias cardiacas			
Sí	5	3	0.94
No	89	56	

grupo de SAOS en relación con los pacientes con SAPOS (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como propósito hacer un análisis explorador entre los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y el subgrupo de apnea posicional obstructiva del sueño bajo la premisa de que el segundo grupo debía tener mejores resultados con el manejo con CPAP y medidas posicionales.

Los grupos eran comparables en todas las variables fenotípicas clínicas y de comorbilidad; hubo sustantivamente más casos del sexo masculino, dato ampliamente comprobado en las diferentes series;[36] hubo cierta tendencia de que pacientes con apnea posicional obstructiva del sueño fueran poco más jóvenes; fue llamativo observar mayor prevalencia de sujetos casados en ambos grupos de manera significativa, lo que es explicable porque tener compañeros de sueño nocturno puede coadyuvar en un diagnóstico más temprano al notar los síntomas.[37]

Nos sorprendió encontrar que en el grupo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) hubiera significativamente mayor frecuencia de personas con dislipidemias que en los enfermos con apnea posicional obstructiva del sueño; se ha documentado, en diversas investigaciones, la existencia de dislipidemias en pacientes con SAOS. Zhiyong y colaboradores,[38] en un estudio trasversal en asiáticos, evaluaron el riesgo de SAOS en pacientes con dislipidemias mediante polisomnografía, encontraron que el índice apnea/hipopnea se incrementó porque los sujetos de mayor edad tenían SAOS severo con índice tabáquico alto, concentraciones séricas elevadas de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol LDL y PCR elevadas; también se observó incremento significativo del riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias en sujetos con índice apnea/hipopnea moderado-severo; este grupo estableció una relación lineal entre la

Cuadro 3. Diferentes escalas pretratamiento y postratamiento en el grupo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS, n = 94) y síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño (SAPOS, n = 59)

		Núm. 153	Media	p
IAH en supino pretratamiento	SAOS	94	34.8 ± 22	0.16
	SAPOS	59	32.9 ± 14	0.54
IAH no supino pretratamiento	SAOS	94	34.6 ± 20	0.005
	SAPOS	59	10.6 ± 6	0.004
Escala Mallapati				
Pretratamiento	SAOS	94	2.5 ± 0.8	0.66
	SAPOS	59	2.5 ± 0.7	0.65
Postratamiento	SAOS	94	2.5 ± 0.8	0.81
	SAPOS	59	2.5 ± 0.7	0.80
Escala de Epworth				
Pretratamiento	SAOS	94	14.6 ± 4	0.36
	SAPOS	59	13.9 ± 4	0.36
Postratamiento	SAOS	93	6.4 ± 3	0.59
	SAPOS	59	6.1 ± 2	0.53
Escala SACS				
Pretratamiento	SAOS	93	47 ± 6	0.60
	SAPOS	59	47.1 ± 7	0.62
Escala STOP-Bang				
Pretratamiento	SAOS	93	5.1 ± 1.3	0.45
	SAPOS	59	5.3 ± 1.6	0.47
Postratamiento	SAOS	93	4.3 ± 1	0.31
	SAPOS	59	4.1 ±1.2	0.32

IAH: índice de apnea/hipopnea.

Cuadro 4. Tipo de tratamiento prescrito en cada grupo

Tratamiento	Síndrome de apnea obstructiva del sueño, núm. (%)	Síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño, núm. (%)	Total
Posicional	11 (7.18)	16 (10.45)	27
Dispositivos orales	2 (1.30)	5 (3.26)	7
CPAP	76 (49.6)	38 (24.83)	114
Combinado (posicional, orales y presión positiva)	2 (1.3)	2 (1.3)	4
Cirugía de vía aérea superior	1 (0.65)	0	1

CPAP: dispositivo de presión positiva continua de aire.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3674

Cuadro 5. Molestias que expresaron los pacientes respecto al uso del dispositivo de presión positiva continua de aire (CPAP)

	Síndrome de apnea obstructiva del sueño núm. (%)	Síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño núm. (%)	Total
Factores del dispositivo	43 (36.4)	26 (21.1)	69
Factores físicos	14 (11.8)	8 (6.7)	22
Factores psicológicos	7 (5.93	5 (4.2)	12
Otros factores	8 (6.7)	7 (5.9)	15

severidad de SAOS y el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia.

Sin embargo, no hay elementos biológicos que expliquen satisfactoriamente el hallazgo en esta investigación; con base en los datos podríamos hipotetizar que al ser este grupo ligeramente más viejo, la dislipidemia podría ser un evento biológico que preceda a cualquier forma clínica de SAOS, para corroborarlo es necesario diseñar estudios *exprofeso* para evaluar esta asociación o riesgo.[39]

Nuestra premisa de trabajo fue que los enfermos con apnea posicional obstructiva del sueño responderían mejor a las medidas de manejo que suele incluir CPAP y medidas posicionales para mejorar la permeabilidad de la vía área, sobre todo evitar la posición supina. Los datos obtenidos a partir de las escalas de medición validada para este trastorno no corroboraron nuestra hipótesis de trabajo. Ambos grupos mejoraron con el tratamiento sin diferencia entre grupos en las escalas pre y postratamiento, pero en la escala de Epworth se observó el mayor cambio.

La fortaleza de este estudio fue el seguimiento que hicimos a los pacientes en casa, en las condiciones habituales en que cada uno se desenvuelve; de las variables analizadas se hizo hincapié en factores que influyen en el uso de los diferentes tratamientos contra SAOS; en los enfermos estudiados, los factores ligados a molestias del dispositivo prevalecieron entre los dos grupos, pero predominaron entre los pacientes con SAOS, las molestias más comunes fueron: la falta de ajuste de la mascarilla (en su totalidad usaban mascarilla orofacial), lo que produce varias molestias físicas. Como se ha descrito en diversos estudios, la mascarilla orofacial se asocia con mayores molestias en comparación con la mascarilla nasal.[40]

Encontramos que en los enfermos que no siguen las recomendaciones de higiene del sueño, el uso de CPAP les resulta difícil y se sienten estigmatizados, tampoco se apegan a los cambios posicionales y otras medidas, como bajar de peso, son menos atendidas, lo que ya se ha documentado en otras poblaciones.[41]

Todos los pacientes usaban al menos 6 horas por día el dispositivo CPAC; una condición para que el ISSSTE siga apoyando con este dispositivo es justamente que se use por este tiempo mínimo, pero, de acuerdo con las percepciones de los enfermos, la principal razón para usarlo era que no percibieron mejoría, por lo que esta variable (tiempo de uso por día) no es de utilidad en nuestra población. Sin embargo, las escalas para evaluar síndrome de apnea posicional obstructiva del sueño fueron mejores postratamiento en ambos grupos. De tal manera que encontramos discordancia entre la percepción de los enfermos y las evoluciones objetivas y validadas, lo mencionado se ha documentado en otros estudios donde la graduación temprana y adecuada de los parámetros del CPAP repercute en la percepción de mejoría y calidad de vida;[42] quizá por la incomodidad y estigma que pudiera representar requerir un dispositivo para dormir, pero es un área a analizar de estudios diseñados ex profeso.

En cuanto al resto de los factores, no se obtuvieron diferencias significativas, además de no estar asociados con mal apego, resultados que han sido similares a los encontrados en otros estudios, en donde el género, la edad y la obesidad no son factores asociados.[43]

CONCLUSIONES

Los grupos estudiados de síndrome de apnea obstructiva del sueño y apnea posicional obstructiva del sueño fueron similares a los de otras poblaciones. Los factores fenotípicos repercutieron de la misma manera en ambos grupos, a excepción de la dislipidemia que fue mayor en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

De acuerdo con las escalas validadas para evaluar eficacia, todos los pacientes que usaron CPAP obtuvieron mejoría; sin embargo, ésta no fue la percepción entre los enfermos, el 100% manifestó molestias por su uso.

REFERENCIAS

1. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:996e1004. doi: 10.1164/rccm.201303-0448OC
2. Oksenberg A, Gadoth N. Positional patients (PP) and non-positional patients (NPP) are two dominant phenotypes that should be included in the phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev 2017; 27. doi: 10.1016/j.smrv.2017.05.004
3. Barnes H, Edwards BA, Joosten SA, Naughton MT, Hamilton GS, Dabscheck E. Positional modification techniques for supine obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2017; 36: 107e15. doi: 10.1016/j.smrv.2016.11.004
4. Calik W. Treatments for obstructive sleep apnea. J Clin Outcomes Manag 2016; 23: 181-192.
5. Ravesloot MJL, Van Maanen JP, Dun L, De Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea – a review of the literature. Sleep Breath 2013; 17: 39-49. doi: 10.1007/s11325-012-0683-5
6. Omobomi O, Quan S. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea- a review of the current literature. Sleep Breath 2018; 22: 297-304. doi: 10.1007/s11325-017-1561-y
7. May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. Semin Respir. Crit. Care Med 2014; 531-544. doi: 10.1055/s-0034-1390023
8. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. J Am Med Assoc 2012; 307: 2169-2176. doi: 10.1001/jama.2012.3418
9. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: a systematic review of randomized clinical trials. Clin Exp Hypertens 2016; 38: 337-346. doi: 10.3109/10641963.2016.1148156
10. Myllylä M, Kurki S, Anttalainen U, Saaresranta T, Laitinen T. High adherence to CPAP treatment does not prevent the continuation of weight gain among severely obese OSAS patients. J Clin Sleep Med 2016; 12: 519-528. doi: 10.5664/jcsm.5680
11. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta- analysis of randomised trials. Thorax 2015; 70: 258-264. http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205361
12. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. Sleep Med Rev 2011; 15: 343-356. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.003
13. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc 2008; 173-178. doi: 10.1513/pats.200708-119MG
14. Truong KK, De Jardin R, Massoudi N, Hashemzadeh M, Jafari B. Nonadherence to CPAP associated with increased 30-day hospital readmissions. J Clin Sleep Med 2018; 15: 183-189. doi: 10.5664/jcsm.6928
15. Wohlgemuth WK, Chirinos DA, Domingo S, Wallace DM. Attempters, adherers, and non-adherers: latent profile analysis of CPAP use with correlates. Sleep Med 2015; 16: 336-342. doi: 10.1016/j.sleep.2014.08.013
16. Luyster FS, Dunbar-Jacob J, Aloia MS, Martire LM, Buysse DJ, Strollo PJ. Patient and partner experiences with obstructive sleep apnea and CPAP treatment: a qualitative analysis. Behav Sleep Med; 2016, 14: 67-84. doi: 10.1080/15402002.2014.946597
17. Jacobsen JH, Shi L, Mokhlesi B. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2013: 17: 629-635. oi: 10.1007/s11325-012-0733-z
18. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 502-507. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804051

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3674

19. Weaver T, Grunstein R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy the challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 173-178. doi: 10.1513/pats.200708-119MG
20. Billings ME, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Redline S, Rosen CL, Zee P, Kapur VK. Race and residential socioeconomics as predictors of CPAP adherence. Sleep 2011; 34: 1653-1658. doi: 10.5665/sleep.1428
21. Campos-Rodríguez F, Martínez-Alonso M, Sánchez-de-la-Torre M, Barbe F. Long term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. Sleep Med 2016; 1-6. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.038
22. Chen YF, Hang LW, Huang CS, Liang SJ, Chung WS. Polysomnographic predictors of persistent continuous positive airway pressure adherence in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. Kaohsiung J Med Sci 2015; 31: 83-89. doi: 10.1016/j.kjms.2014.11.004
23. Law M, Naughton M, Ho S, Roebuck T, Dabscheck E. Depression may reduce adherence during CPAP titration trial, J Clin Sleep Med 2014; 10: 163-169. doi: 10.5664/jcsm.3444
24. Poulet C, Veale D, Arnol N, Lévy P, Pepin JL, Tyrrell J. Psychological variables as predictors of adherence to treatment by continuous positive airway pressure. Sleep Med 2009; 10: 993-999. doi: 10.1016/j.sleep.2009.01.007
25. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL , Roth T, Sharief I, Budhiraja P, Saunders V, Hudgel DW. Early CPAP use identifies sub- sequent adherence to CPAP therapy. Sleep 2007; 30: 320-324.
26. Drake CL, Day R, Hudgel D, Stefadu Y, Parks M, Syron ML, Roth T. Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. Sleep 2003; 26: 308-11. doi: 10.1093/sleep/26.3.308
27. Balachandran JS, Yu X, Wroblewski K. A brief survey of patients' first impression after CPAP titration predicts future CPAP adherence: a pilot study. J Clin Sleep Med 2013; 9: 199-205. doi: 10.5664/jcsm.2476
28. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, Saunders V, Hudgel DW. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. Sleep 2007; 30: 320-4.
29. Aloia MS, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP. How early in treatment is PAP adherence established? Revisiting night-to-night variability. Behav Sleep Med 2007; 5: 229-40. doi: 10.1080/15402000701264005
30. Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. Sleep Med Rev 1997; 1: 33-44. doi: 10.1016/s1087-0792(97)90004-6
31. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 887-95. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.887
32. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. Chest 1999; 115: 863-6. doi: 10.1378/chest.115.3.863
33. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 149-54. doi: 10.1164/ajrccm.149.1.8111574
34. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 887-95. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.887
35. Nogueira JF, Borsini E, Nigro C. Estrategias para mejorar la adaptación al tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS. Rev Am Med Resp 2016; 416: 365-377.
36. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2005; 28: 309-314.
37. Breugelmans JG, Ford DE, Smith PL, Punjabi NM. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 547-552. https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1421OC
38. Zhiyong C, Ping Z, Zhiqing H, Jing Y, Chun L, Yusheng, Zonggui W. Obstructive sleep apnea combined dyslipidemia render additive effect on increasing atherosclerotic cardiovascular diseases prevalence. Lipids Health Dis 2016; 15-98. doi: 10.1186/s12944-016-0267-7
39. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, Naseem J, Champeau D. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. J Clin Sleep Med 2014; 10: 475-489. doi: 10.5664/jcsm.3690
40. Zampogna E, Spanevello A, Lucioni AM, Facchetti C, Sotgiu G, Saderi L, Ambrosino N, Visca D Adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. A ten year real life study. Respir Med 2019 Apr; 150: 95-100. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.017
41. Barratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, Loffredo L, Lillo R, Pannitteri G, Angelico F, Del Ben M. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2018; 43: 66-70. doi: 10.1016/j.sleep.2017.09.032
42. Lacono Isidoro S, Salvaggio A, Lo Blue A, Romano S, Marrone O, Insalaco G. Immediate effect of CPAP titration on perceived health related quality of life: a prospective observational study. BMC Pulm Med 2016; 16: 172. doi: 10.1186/s12890-016-0336-8
43. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. Thorax 2010; 65: 829-832. doi: 10.1136/thx.2010.135848

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

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

Kastandi
está indicado en:

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

Revisar IPP:

KASTAN-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 153300202C1043

Exea®

Senosiain®

Lactulax®

El consuelo de la evacuación sin esfuerzo

Indicado en:
Cualquier proceso que curse con **constipación intestinal aguda o crónica** en donde se requiera una evacuación fácil.

- **Embarazo**
- **Hemorroides**
- **Postoperatorio**
- **Hernias**

LACT-01A/ter-18
No. de entrada: 183300202C4919

Cetus®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 502-508.

Dermatomiositis-polimiositis

Dermatomyositis/polymyositis.

Ulises Mercado,[1] Flor María Yocupicio,[1] Holly Mercado[2]

Resumen

OBJETIVO: Analizar una serie de casos de dermatomiositis-polimiositis (DM/PM) idiopáticas de acuerdo con los criterios originales de Bohan y Peter.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo en el que se analizaron pacientes atendidos en el Hospital General de Mexicali entre 2010 y 2018, quienes tenían combinación de debilidad muscular, elevación de enzimas musculares, miositis, patrón miopático por electromiografía y enfermedad cutánea. Se recolectaron los siguientes datos: debilidad muscular, enzimas musculares, biopsia de músculo, manifestaciones cutáneas, hallazgos electromiográficos, marcadores tumorales, anticuerpos anti-VHB, VHC, VIH, estudios radiológicos y auto-anticuerpo al antígeno Jo-1. De acuerdo con los criterios reunidos el diagnóstico fue definido y probable.

RESULTADOS: Se identificaron 23 casos durante el periodo de estudio. El 90% de las dermatomiositis tuvieron diagnóstico definitivo; hubo 10/11 casos de dermatomiositis definida y 91% de polimiositis probable. Tres sujetos tuvieron cáncer, tres dermatomiositis-polimiositis juvenil y un caso polimiositis asociada con artritis reumatoide. En tres casos la enzima creatina cinasa fue normal. Un caso de polimiositis fue positivo a anti-Jo-1 y fibrosis pulmonar. La biopsia de músculo demostró miositis en 22 casos y patrón miopático por electromiografía en un caso.

CONCLUSIONES: La clasificación de Bohan y Peter sigue siendo útil en adultos y niños. Debido al tipo de estudio no es posible hacer comparaciones con la nueva clasificación de miositis, que es provisional y controvertida.

PALABRAS CLAVE: Miopatías; dermatomiositis; polimiositis.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze a case series of idiopathic dermatomyositis/polymyositis according to the original criteria of Bohan and Peter.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study was done analyzing patients of the General Hospital of Mexicali from 2010 to 2018, who had combination of muscle weakness, muscle enzymes elevation, myositis, myopatic pattern by electromyography and skin disease. Muscle weakness, levels of muscle enzymes, muscle biopsies, skin manifestations, electromyographic findings, tumor markers, anti-virus antibodies, radiological studies and specific antibodies for myositis were reviewed. According to the criteria gathered, the diagnosis was defined and probable.

RESULTS: Twenty-three cases were identified during the study period. Ninety percent of subjects with dermatomyositis had definite disease and 91% probable polymyositis. There were three cases with cancer, three cases of juvenile dermatomyositis/polymyositis and one case of polymyositis associated with rheumatoid arthritis. In three cases the creatine kinase enzyme was normal. One case of polymyositis and pulmonary fibrosis was positive for anti-Jo-1. Muscle biopsy showed myositis in 22 cases and myopathic pattern by electromyography in one case.

CONCLUSIONS: The classification of Bohan and Peter is still useful in adults and children. The new classification of myositis del ACR*EULAR is provisional and controversial and includes new types of inflammatory myopathy.

KEYWORDS: Muscular diseases; Dermatomyositis; Polymyositis.

[1] Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, campus Mexicali, Mexicali, Baja California, México.
[2] Escuela de Medicina, Universidad Xochicalco, campus Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 16 de mayo 2019
Aceptado: 15 de julio 2019

Correspondencia
Ulises Mercado
dr.omr.2018@gmail.com
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Mercado U, Yocupicio FM, Mercado H. Dermatomiositis-polimiositis. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 502-508.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3198

ANTECEDENTES

Originalmente las miopatías inflamatorias autoinmunitarias incluyeron cinco categorías: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), DM/PM asociadas con neoplasia, DM/PM juvenil y DM/PM relacionadas con enfermedades del tejido conectivo.[1-3] A pesar de las muchas limitaciones, estas categorías se utilizan ampliamente en adultos y niños debido a que combinan el patrón de debilidad muscular, la histopatología de las biopsias de músculo (infiltrado de células inflamatorias, necrosis, degeneración, regeneración, fagocitosis, etc.) y elevación de las enzimas musculares como resultado de necrosis de fibras musculares y manifestaciones cutáneas (pápulas de Gottron, signo de Gottron, exantema perioorbitario). En el transcurso del tiempo, se han agregado otras miopatías, como miositis de cuerpos de inclusión, dermatomiositis amiopática y miopatía necrosante asociada con estatinas, entre otras. También se han sugerido clasificaciones de miopatías de acuerdo con los hallazgos histopatológicos y subgrupos de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos pueden ayudar a identificar fenotipos clínicos de enfermedad. Por ejemplo, anti-Jo-1 (autoanticuerpo contra histidil ARNt sintetasa), detectado en 25% de los pacientes con poli o dermatomiositis, forma parte del síndrome anti-sintetasa.[4-10] Teóricamente, algunos agentes infecciosos podrían desencadenar ciertas miopatías inflamatorias crónicas idiopáticas o asociarse. Por ejemplo, se ha detectado el antígeno NS3 y ARN del VHC en el infiltrado inflamatorio de pacientes con miositis, pero no dentro de las fibras musculares o células endoteliales.[11]

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se analizaron pacientes atendidos en nuestro hospital entre 2010 y 2018, quienes tenían combinación de debilidad muscular, elevación de enzimas musculares, miositis, patrón miopático por electromiografía y enfermedad cutánea. Se incluyeron edad, sexo, estudio histopatológico, categoría de miopatía, condiciones concomitantes, concentraciones de enzimas musculares, tratamiento recibido, antecedente o existencia de cáncer y resultado de la enfermedad. Se revisó el expediente para investigar la existencia de anticuerpos anti-Jo-1, anti-ADN, factor reumatoide, anti-VHC, anti-VHB y anti-VIH, así como marcadores tumorales (alfa-feto proteína, antígeno carcinoembrionario) y estudios radiológicos. Se consideró dermatomiositis definida si se reunieron 3-4 criterios (incluyendo enfermedad cutánea) y 4 criterios para polimiositis (sin trastorno cutáneo). Se designó dermatomiositis probable si se reunían 3 criterios (incluida enfermedad cutánea) y 3 criterios (sin enfermedad cutánea) para polimiositis.

RESULTADOS

Se identificaron 23 pacientes que reunieron los criterios de dermatomiositis-polimiositis de acuerdo con Bohan y Peter (**Cuadros 1 y 2**). La mediana de edad fue de 41 años (intervalo: 14-68), había 9 hombres y 14 mujeres. La biopsia de músculo se efectuó en el deltoides o en el cuádriceps en 22 sujetos. La historia médica incluyó alcoholismo, várices esofágicas, cáncer, infección no conocida de hepatitis C, vitíligo y cirrosis hepática. Solamente un paciente tenía EMG. Once pacientes tuvieron dermatomiositis (10 con enfermedad definida y uno con enfermedad probable). Había un caso de dermatomiositis juvenil, dos casos asociados con cáncer, tres casos con CK normal con elevación de otras enzimas musculares y un caso asociado con VHC. Once pacientes tuvieron polimiositos probable (incluidos dos casos de polimiositis juvenil, un paciente con fibrosis pulmonar y anti-Jo-1+). Hubo un caso de polimiotisis concomitante con cáncer de mama y uno con VHC. Dos sujetos tuvieron insuficiencia respiratoria; tres de ellos estuvieron con ventilación asistida

Cuadro 1. Características de los pacientes con dermatomiositis

Núm.	Sexo/edad	Características clínicas	Biopsia muscular	Laboratorio	Tratamiento	Neoplasia concomitante	Otros	Resultado
1	F/40	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK,AST,ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No		Remisión
2	M/35	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK normal Aldolasa y AST elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No	Anti-Jo-1 neg Marcador tumoral neg	Remisión
3	F/38	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide	Cáncer gástrico	Anemia	Falleció durante la cirugía
4	F/40	Debilidad muscular proximal simétrica Pápulas de Gottron Exantema en heliotropo	Miositis	CK normal Aldolasa alta Anti-Jo-1 neg. AAN+	Cortico-esteroide Azatioprina Ventilación asistida	No	Disfagia Marcador tumoral neg	Falleció
5	F/52	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo Pápulas de Gottron	Miositis	CK normal AST elevada Anti-Jo-1 neg GGT alta	Corticoesteroide Azatioprina	No	Hepatopatía por consumo de alcohol	Remisión
6	F/41	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No	Vitíligo	Remisión
7	F/35	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No	Calcinosis subcutánea	Remisión
8	M/15	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No	Disfagia	Remisión
9	M/35	Debilidad muscular proximal simétrica Signo de Gottron	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide	No	Anti-VHC+	Se perdió para seguimiento
10	F/66	Debilidad muscular proximal simétrica Exantema en heliotropo	No	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide	Cancer de mama terminal		Falleció
11	F/57	Debilidad muscular proximal simétrica Pápulas de Gottron	Miositis	AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Gastrostomía	No	Fibrosis pulmonar (TAC)	Remisión

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3198

Cuadro 2. Características de los pacientes con polimiositis

Núm.	Sexo/edad	Características clínicas	Biopsia muscular	Laboratorio	Tratamiento	Neoplasia concomitante	Otros	Resultado
1	F/55	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas Anti-Jo-1 neg	Corticoesteroide Azatioprina	Cáncer de mama operado	Fibrosis pulmonar TAC	Remisión
2	F/68	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas Anti-peroxidasa + FR 1:320	Prednisolona Levotiroxina	No	Hepatopatía AR Tiroiditis de Hashimoto	Remisión
3	M/45	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Vasodilatadores	No	Insuficiencia cardiaca	Falleció IM
4	M/14	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST. ALT elevadas	Corticoesteroide Metotrexato	No		Terapia física
5	F/50	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK elevada Anti-Jo-1+	Corticoesteroide	No	Fibrosis pulmonar	Insuficiencia respiratoria
6	M/55	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroides	No	Meningitis	Falleció
7	M/49	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Metotrexato	No	EMG anormal	Remisión
8	M/45	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina	No		Remisión
9	F/68	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Diálisis	No	Anti-VHC+ Hepatopatía	Falleció
10	M/16	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina Traqueostomía	No	Disfagia Ventilación asistida	Remisión
11	F/25	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK, AST, ALT elevadas	Corticoesteroide Azatioprina Traqueostomía	No	Disfagia Ventilación asistida	Remisión
12	F/22	Debilidad muscular proximal simétrica	Miositis	CK elevada	Corticoesteroide	No	Hipocalemia	Remisión

y fueron egresados con traqueotomía y sonda de gastrostomía con seguimiento por la consulta externa. El paciente con EMG (**Cuadro 2**, caso 7) mostró un patrón miopático y el estudio microscópico se observa en la **Figura 1**.

DISCUSIÓN

El síntoma predominante de la dermatomiositis/polimiositis es la debilidad muscular y la enfermedad cutánea es característica de la dermatomiositis. La debilidad muscular es simétrica, afecta los músculos proximales de las extremidades, así como los flexores del cuello. Nuestra serie de casos incluyó una combinación de disfagia (por la afección de los músculos estriados de la orofaringe y el esófago superior), síntomas pulmonares (debidos a la debilidad de los músculos torácicos o enfermedad pulmonar intersticial con o sin anti-Jo-1), calcinosis subcutánea, pápulas de Gottron, eritema periorbitario en heliotropo, cardiopatía y tres neoplasias

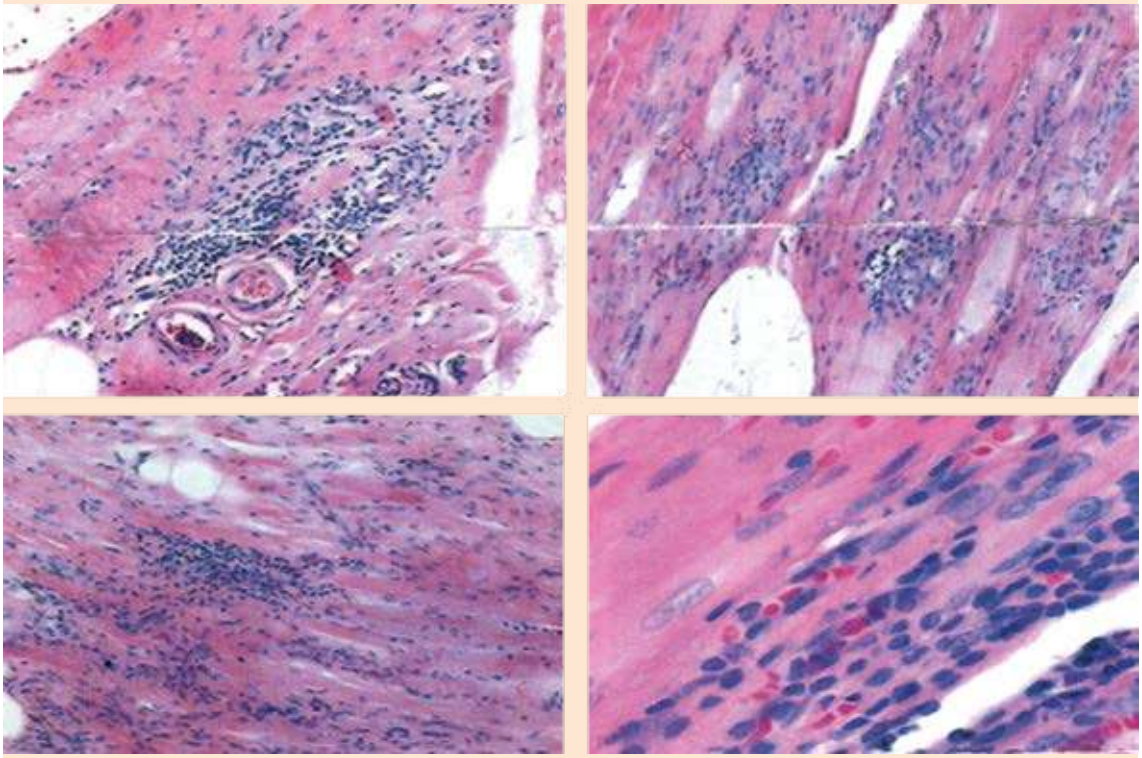


Figura 1. Biopsias de deltoides y cuádriceps del paciente núm. 7 con polimiositis. Descripción microscópica: en los cortes estudiados se observan fragmentos de tejido muscular esquelético, que muestran evidentes y acentuados cambios en fascículos y fibras, caracterizados por numerosos focos de necrosis, degeneración y regeneración de fibras musculares, predominantemente en márgenes con fascículos, asociados con infiltrado inflamatorio multifocal e intenso con salpicado y acúmulos de linfocitos de distribución perivascular, así como en endomisio y perimisio, que se acompañan de hiperplasia endotelial en vasos intrafasciculares. Los fascículos adyacentes con atrofia perifascicular e intensa infiltración adiposa. Estos cambios descritos son más acentuados en el cuádriceps.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3198

malignas que ocurrieron simultánea o tardíamente.

La medición de la enzima CK es probablemente la más confiable, pero todas deberían solicitarse, que incluyen aldolasa, AST, ALT y DHL. El hallazgo de CK normal se ha atribuido a la existencia en la sangre circulante de un inhibidor de esta enzima.[12] Estos casos deben diferenciarse de un concepto relativamente nuevo y controvertido, la dermatomiositis amiopática.[13] Esta afección comprende un grupo de pacientes con dermatomiositis en quienes la afección muscular es menor, transitoria o nunca presente. Nuestros 3 casos con CK normal tenían debilidad muscular, miositis por biopsia y elevación de aldolasa o AST.

La biopsia de músculo es esencial para identificar subgrupos de miositis, como la miositis por cuerpo de inclusión, que no fue incluida por Bohan y Peter en el decenio de 1970. Esta última miopatía se ha relacionado con el VHC en un estudio reciente de casos y controles.[14] Aunque dos de estos casos tenían factores de riesgo, como sucedió en nuestros dos casos.

Como el corazón es un músculo, la inflamación muscular podría afectar el músculo cardiaco. Hay reportes de miocarditis y cardiomiopatía y también se han comunicado alteraciones de los vasos coronarios.[15] En forma reciente se ha descrito el riesgo de infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral en sujetos con dermatomiositis-polimiositis.[16] Entre 774 nuevos casos de miositis, 424 tenían polimiositis y 350 dermatomiositis. Los riesgos de incidencia de infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral en polimiositis fueron de 22.5 y 10.5 por 1000 personas-año, respectivamente *versus* 5.5 y 5.5 eventos en la cohorte combinada, respectivamente. Los radios de riesgos ajustados con IC95% fueron 3.8 (2.2-6.6) para infarto de miocardio y 1.7 (0.91-3.4) para enfermedad vascular cerebral. Los investigadores concluyeron que ambos dermatomiositis-polimiositis se asocian con infarto de miocardio, pero no con enfermedad vascular cerebral. De acuerdo con nuestra serie se consideró que la muerte de este paciente fue resultado de infarto de miocardio por hallazgos electrocardiográficos y clínicos.

El anticuerpo anti-Jo-1 es un auto-anticuerpo dirigido a la enzima celular histidil ARNt sintetasa, que se encuentra en 25% de los pacientes con miositis asociado con fibrosis pulmonar, fenómeno de Raynaud, síndrome sicca y artritis, originando el síndrome antisintetasa.[17] El virus Coxsackie, un picornavirus o virus ARN pequeño, se ha implicado en la causa de miositis. Experimentalmente se ha demostrado que el ARN de un picornavirus murino relacionado interactúa con la histidil ARNt sintetasa (antígeno Jo-1). La combinación de una proteína del huésped con ARN de un virus miotrófico (Coxsackie) podría generar enfermedad autoinmunitaria en sujetos con predisposición genética.[18]

En conclusión, 44 años después de Bohan y Peter sus criterios o clasificación siguen siendo de utilidad. Los nuevos criterios del ACR/EULAR[19] son provisionales y controvertidos. Entre los diversos auto-anticuerpos identificados está el anti-Jo-1. Los parámetros medidos siguen siendo la debilidad muscular, dermatosis, un auto-anticuerpo y la histopatología. La EMG está excluida.

REFERENCIAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. New Engl J Med 1975;292:344-7. DOI: 10.1056/NEJM197502132920706
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. New Engl J Med 1975;292:403-7. doi: 10.1056/NEJM197502202920807
3. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977;56:255-286. doi: 10.1097/00005792-197707000-00001

4. Leclair V, Lundberg IE. New myositis classification criteria-What we have learned since Bohan and Peter. Curr Rheumatol Rep 2018; 20 :1-16. doi: 10.1007/s11926-018-0726-4
5. Chatter S, Prayson R, Farver C. Antisynthetase syndrome. Not just an inflammatory myopathy. Cleve Clin J Med 2013; 80: 655-666. doi: 10.3949/ccjm.80a.12171
6. Vulsteke JB, De Langhe, E , Claeys KG, Dillaerts D, Poesen K, Lenaerts J y cols. Detection of myositis-specific antibodies. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1-4. http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212915
7. Rauchaudhuri SP, Mitra A. Polymyositis and dermatomyositis: disease spectrum and classification. Indian J Dermatol 2012; 57: 366-370. doi: 10.4103/0019-5154.100477
8. Lundberg IE, de Viser M, Werth BP. Classification of myositis. Nat Rev Rheumatol 2018; 5: 269-278. doi: 10.1038/nrrheum.2018.41
9. GhjBrouwer R, Hegstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001; 60: 116-123. doi: 10.1136/ard.60.2.116
10. Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. 30 years on from Bohan and Peter. Rheumatology 2010; 49: 831-833. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep355
11. Di Muzio A, Bonetti B, Capasso M, Panzen L, Pizzigallo E, Rizzuto N y col. Hepatitis C virus infection and myositis: a virus localization study. Neuromusc Dis 2003; 13: 68-71. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00184-0
12. Kagen LJ, Aram S. Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease. Arthritis Rheum 1986; 30: 213-7. https://doi.org/10.1002/art.1780300212
13. Zuber M, John S, Pfreundschuh M, Gause A. A young woman with a photosensitive pruritic rash on her face and upper trunk. Arthritis Rheum 1996; 39: 1419-1422. doi: 10.1002/art.1780390822
14. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. Neurology 2016; 86: 211-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002291
15. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology 2006; 45: 18-21. doi: 10.1093/rheumatology/kel311
16. Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Avina-Zubieta JA. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based-study. Rheumatology (Oxford) 2016; 5: 461-469. doi: 10.1093/rheumatology/kev336
17. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. Br Med J 1984; 289: 151-2. doi: 10.1136/bmj.289.6438.151
18. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. Nature 1983; 304: 177-9. doi: 10.1038/304177a0
19. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottal M, European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis 2017; 2017: 1955-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3198

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

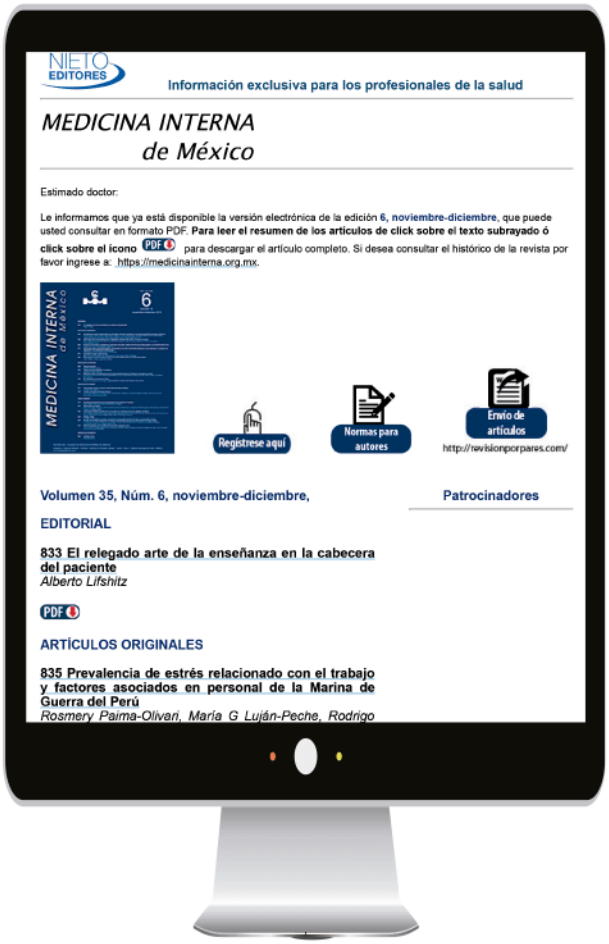
MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

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

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD



SUSCRIPCIÓN SIN COSTO

Si usted desea mantenerse actualizado, por favor suscríbase y recibirá cada bimestre en su correo electrónico, el contenido de cada edición con ligas directas para la descarga de los artículos.

Suscríbase aquí: https://uqr.to/huuj

o

apunte al código QR

Consulte nuestro aviso de privacidad: https://nietoeditores.com.mx/aviso-de-privacidad

Revisión sistemática
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 509-529.

Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19

Treatment guidelines for COVID-19 infected patients.

Carlos Alva-Díaz,[1] Victor Velásquez-Rimachi,[2,3,4] Cristian Morán-Mariños,[3,5] Mariela Osores-Flores,[3,4] Jorge Chachaima-Mar,[3,6] Andrely Huerta-Rosario,[3,7] Roberto A Molina,[3,7] Oscar Rivera-Torrejón,[3,4] Isabel Pinedo-Torres,[3,8] Boris Verona-Mesia,[9,10] Mariela Huerta-Rosario,[11] Kevin Pacheco-Barrios,[12,13] Tatiana Metcalf[2,3]

Resumen

ANTECEDENTES: La nueva información de terapias contra el SARS-CoV-2 crece rápidamente. Como resultado, los países y organizaciones han comenzado a publicar pautas terapéuticas.

OBJETIVO: Proporcionar una sinopsis de las recomendaciones soportadas en guías basadas en evidencia de las opciones terapéuticas con actividad potencial contra el SARS-CoV-2.

MÉTODO: Revisión sistemática rápida de guías o protocolos que dan orientación clínica provisional para la enfermedad COVID-19 de PubMed/Medline, Web Of Science, Scopus, Scielo, Google Scholar y una búsqueda general en Google. Los duplicados se eliminaron y se incluyó un resumen de las intervenciones propuestas. Luego se realizó un análisis de riesgos y beneficios.

RESULTADOS: Veinte guías o protocolos se seleccionaron, la mayor parte provino de Europa y Latinoamérica. Diecisiete intervenciones se identificaron y clasificaron en seis grupos farmacológicos. Los antimaláricos, lopinavir/ritonavir y remdesivir fueron los únicos agentes recomendados y respaldados por ensayos clínicos. Las intervenciones restantes se recomendaron con base en evidencia indirecta, estudios observacionales o estudios *in vitro*.

CONCLUSIONES: Los antimaláricos han mostrado resultados contra COVID-19 con desenlaces sustitutos y eventos adversos graves. Recomendamos la vigilancia activa de agentes con eficacia potencial contra el SARS-CoV-2 incorporando los resultados en las guías y protocolos nacionales. Deben realizarse ensayos clínicos que muestren un beneficio directo con desenlaces clínicamente relevantes en diversas poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Infecciones por coronavirus; COVID-19; infecciones del sistema respiratorio; antivirales.

Abstract

BACKGROUND: New information for potential treatments against SARS-CoV-2 is rapidly increasing. As a result, countries and organizations have begun to release therapeutic guidelines.

OBJECTIVE: To provide a synopsis of the recommendations supported in evidence-based guidelines for therapeutic options with potential activity against SARS-CoV-2.

METHOD: Rapid systematic review of guidelines and/or protocols that provide interim clinical guidance for COVID-19 disease were extracted from PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Scielo, Google Scholar, and a general Google search. Duplicates were removed and a summary of the proposed interventions was included. A benefit risk analysis was then conducted.

RESULTS: Twenty guidelines and/or protocols were selected; the majority of which came from Europe and Latin America. Seventeen interventions were identified and classified into 6 pharmacological groups. Antimalarials, lopinavir/ritonavir and remdesivir were the only agents recommended and supported by clinical trials. The remaining interventions were recommended based on indirect evidence, observational studies, or *in vitro* studies.

CONCLUSIONS: Antimalarials have shown results against COVID-19 with surrogate outcomes and the presence of serious adverse events. We recommend active monitoring

[1] Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú.
[2] Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
[3] Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
[4] Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
[5] Unidad de Investigación en Bibliometría, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
[6] Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[7] Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.
[8] Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
[9] Dirección General de Operaciones, Ministerio de Salud, Lima, Perú.
[10] Revista Comunidad de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Barcelona, España.
[11] University of Texas Southwestern Medical Center.
[12] SYNAPSIS Mental Health and Neurology, Non-Profit organization, Lima, Peru
[13] Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Recibido: 13 de mayo 2020
Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Carlos Alva Díaz
carlos.alexander.alva@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Alva-Díaz C, Velásquez-Rimachi V, Morán-Mariños C, Osores-Flores M y col. Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 509-529.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

of agents with potential efficacy against SARS-CoV-2 and incorporating the results in national guidelines and protocols. Clinical trials should be conducted to show direct benefit with clinically relevant outcomes in various populations.

KEYWORDS: Coronavirus infections; COVID-19; Respiratory tract infections; Antiviral agents.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se identificó el primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como la causa de un brote respiratorio agudo en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.[1] Su rápida propagación a lo largo de China, junto con varios casos exportados en todo el mundo, llevaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla pandemia.[2] Al menos 213 países, áreas o territorios han sido afectados por el virus, con números que llegaron a 2,959,929 casos confirmados y 202,733 muertes al 27 de abril de 2020.[3] Los datos sugieren que las diferencias de muertes dependieron de la instauración de estrategias poco agresivas de prevención y control de la infección.[4] Ejemplo de esto son Italia y España, donde el número de muertes es de 26,977 y 23,190, respectivamente.[5]

COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2, un betacoronavirus de ARN de sentido positivo no segmentado que pertenece al linaje B. SARS-CoV-2 está en el mismo subgénero que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) identificado en 2002 y el coronavirus del virus respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) identificado en 2012.[6] Los tres virus apuntan al murciélago como un huésped natural y se propagan principalmente a través de la transmisión de humano a humano, principalmente a través de gotitas respiratorias. El espectro clínico de la gravedad de la enfermedad varía de asintomático[7,8] a dificultad respiratoria leve o grave.[9]

A medida que COVID-19 continúa extendiéndose por todo el mundo, existe gran incertidumbre con respecto a la eficacia del tratamiento farmacológico contra la infección respiratoria aguda severa.[10] Aunque no existe una terapia farmacológica aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), se están examinando varios agentes para establecer la seguridad y eficacia contra COVID-19.

Es importante contar con evidencia costo-efectiva y de alta calidad al tomar decisiones sobre la atención al paciente, particularmente en países de bajos ingresos, como Perú.[11,12] Al respecto, ya se han publicado diversos documentos de orientación técnica para el tratamiento de pacientes con COVID-19 basados en la mejor evidencia científica disponible.[13] Por esta razón, nuestros objetivos son realizar una revisión sistemática de las guías o protocolos de intervenciones terapéuticas contra la infección por SARS-CoV-2, evaluar las intervenciones propuestas y resumir la evidencia obtenida para guiar la toma de decisiones.

MÉTODO

Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática de guías clínicas y protocolos de tratamiento en pacientes

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

con COVID-19 hasta el 25 de abril de 2020 bajo un enfoque de revisión rápida.

Se revisaron cinco bases de datos (PubMed/Medline, Web Of Science, Scopus, Scielo y Google Scholar) y recursos gubernamentales a través de Google. La estrategia de búsqueda se desarrolló con base en términos clave relacionados con COVID-2019 (**Anexo 1**).

La evaluación fue realizada por dos autores (CMM y JChM) de forma independiente. Seleccionaron los documentos con secciones o recomendaciones respecto al uso de agentes de investigación para el tratamiento contra COVID-19. Los datos se extrajeron en una hoja MS Excel 2019. Se eliminaron los duplicados y se incluyeron los documentos, alineados con los objetivos de nuestro estudio, según título, resumen o ambos. Posterior a ello, se realizó la revisión del texto completo, seleccionando los que cumplieron como criterio de inclusión tener un diseño de estudio tipo guía de práctica clínica o protocolo de procedimientos farmacológicos en pacientes diagnosticados con COVID-19. Se excluyeron poblaciones especiales, como gestantes o quienes requerían tratamiento adicional (cardiópatas o inmunosuprimidos).

Extracción de datos

Los datos recogidos de las publicaciones incluyeron: nombre del documento, país, fecha de publicación, organización, número de referencias, metodología usada para evaluar la calidad de la evidencia y recomendación, fármacos prescritos y alcance.

Selección de intervenciones

De las guías o protocolos se identificaron las recomendaciones para el manejo farmacológico de la infección por COVID-19. De éstas se seleccionaron los fármacos mencionados y la evidencia en la que se basaba esa recomendación.

Balance riesgo-beneficio de las intervenciones

Se realizó una revisión crítica de las evidencias registradas y se identificaron los ensayos clínicos culminados, estudios en curso (registro de ensayos clínicos) y otros tipos de estudios que pudieran sustentar la eficacia clínica. Se analizaron los riesgos y beneficios de los esquemas terapéuticos recomendados.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 294 documentos y se eliminaron 56 duplicados. Luego de la revisión del título y resumen quedaron 9 documentos potenciales de los que se excluyeron 5 por no cumplir los criterios de inclusión; en la valoración a texto completo se excluyó uno por ser una revisión narrativa. A lo anterior se sumó lo encontrado en la búsqueda manual de Google que aportó 16 documentos adicionales. (**Figura 1**).

En total 20 guías o protocolos se incluyeron en el análisis, 11 procedieron de América, 4 de Europa, 3 de Asia y uno de la OMS. Trece se elaboraron por instituciones gubernamentales; 4 se publicaron durante el mes de abril de 2020. Tres usaron el sistema GRADE de manera explícita y las demás no especificaron la metodología para gradar sus recomendaciones. Los corticoesteroides, el lopinavir-ritonavir y los antimaláricos fueron los medicamentos más recomendados, pero se identificaron 17 intervenciones farmacológicas para tratar las diferentes manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 (**Cuadro 1**). Estas intervenciones se clasificaron en seis grupos farmacológicos (**Cuadros 2 y 3**).

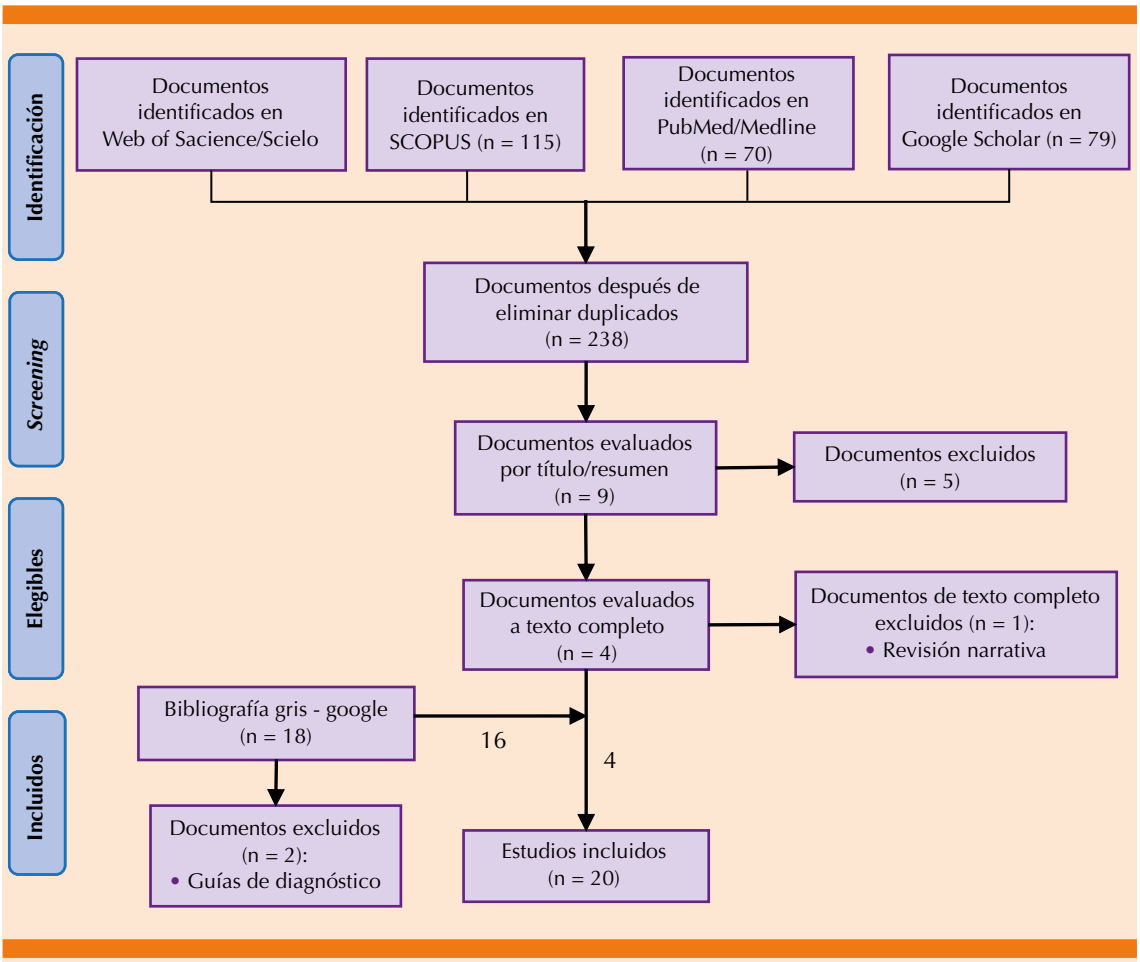


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de guías clínicas de COVID-2019.

Antivirales y retrovirales

Darunavir

El darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 de segunda generación. Se postula que el fármaco se une a la proteasa viral *papain like* del virus, lo que causa un efecto inhibidor.[14] Se recomienda en una de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo *in vitro* se observó que darunavir disminuía significativamente la replicación viral de SARS-CoV-2 a concentraciones de 300 de carga viral.[15]

Aún no se cuenta con ensayos clínicos culminados. Sin embargo, se encuentran en curso ensayos de darunavir-cobicistat en pacientes con COVID-19 (NCT04252274).

Lopinavir-ritonavir

El lopinavir-ritonavir es un antirretroviral de la familia de los inhibidores de la proteasa que ha demostrado *in vitro* suprimir la replicación viral del coronavirus en el SARS-CoV y MERS-CoV.[16,17]

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Se recomienda en seis de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo clínico realizado en 199 pacientes con neumonía por COVID-19 se encontró que lopinavir-ritonavir frente a terapia estándar no reduce el tiempo hasta la mejoría clínica (HR = 1.31, IC95% = 0.95-1.85, p = 0.09), o la mortalidad a 28 días (19 *vs* 25%; IC95% = -17.3 a 5.7) ni la carga viral, probablemente por la tardía administración del fármaco. Por el contrario, incrementó la ocurrencia de eventos adversos (EA) gastrointestinales.[18] Además, este ensayo tendría posibles riesgos de sesgo por: *1)* ausencia de enmascaramiento del investigador, *2)* tamaño de muestra y número de eventos que no alcanzarían niveles óptimos de generalizabilidad.

Remdesivir

El remdesivir es un análogo del nucleótido adenosina e inhibiría la replicación viral mediante la ARN-polimerasa.[19] Su acción contra otros virus de la familia de coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV y Ébola)[19-21] sugirió un efecto contra el COVID-19.[22] Se menciona en 6 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**) y se sugirió su uso compasivo en 4 de éstos con estrictos criterios de exclusión (**Cuadro 2**).[23,24]

El primer estudio controlado con distribución al azar publicado, doble ciego, se realizó en 10 hospitales de China con 237 pacientes con COVID-19 grave. De éstos, 158 recibieron remdesivir y 79 placebo. No se encontraron diferencias en el tiempo de mejoría clínica respecto al grupo control (HR = 1.23, IC95%: 0.87-1.75), ni en la tasa de mortalidad (14 *vs* 13%).[25] Este estudio controlado con distribución al azar tuvo riesgo de sesgo por tamaño de muestra y número de eventos que no alcanzaron niveles óptimos de generalizabilidad. Se identificaron 6 ensayos en curso en pacientes con COVID-19 (NCT04365725, NCT04252664, NCT04292899, NCT04292730, NCT04280705 y NCT04330690).

Hace poco la FDA autorizó su administración en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.[26] Esta decisión se basó en los resultados interinos de un estudio controlado con distribución al azar, doble ciego, multicéntrico y adaptativo realizado en el mismo país (NCT04280705); según el cual, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron tasa de recuperación 31% veces más rápido que el grupo control (11 *vs* 15 días, p < 0.001) y menor tasa de mortalidad (8 *vs* 11%, p = 0.059).[27]

Antimaláricos

La cloroquina e hidroxicloroquina son aminas ácido trópicas sintéticas,[28-30] se prescribe como antiparasitario para profilaxis y tratamiento de malaria,[31,32] además, tendría actividad antiviral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus-célula e interferir con la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV.[33] *In vitro*, se demostró que la cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la replicación del COVID-19,[33-35] siendo ésta más efectiva.[36] Se recomienda en 10 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

Uno de los primeros ECAs en 42 pacientes hospitalizados SARS-CoV2 (+). En 26 tratados con hidroxicloroquina (600 mg) se reportó mayor tasa de ARN COVID-19 indetectable en muestras nasofaríngeas al sexto día frente a tratamiento estándar (70 *vs* 12.5%; p = 0.001).[37] Sin embargo, se trataría de un ensayo con riesgo de sesgos por: *1)* no distribuir al azar ni contar con controles adecuados (solo PCR positivo independiente del estado clínico y comorbilidades), *2)* tamaño de muestra y eventos que no alcanzan niveles óptimos de generalizabilidad y 3) desenlace primario sustituto.

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Protocol d' actuació en Sala Hospitalització en cas d'ingrés pel nou coronavirus[56]	España	19 de marzo de 2020	Hospital Clínic Barcelona	No menciona	No formuló	-	Personal de salud	Lopinavir/ritonavir Darunavir/cobicistat Remdesivir Hidroxicloroquina IFN-β1b Tocilizumab	Diagnóstico y tratamiento
A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia[13]	China	06 de febrero de 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University	GRADE	42	38	Personal de salud, directores de salud pública, investigadores y público en general interesado	Lopinavir/ritonavir IFN-α Corticoesteroides	Prevención, diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas graves cuando se sospecha de COVID-19[71]	Guatemala	03 de marzo de 2020	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	No menciona	No formuló	8	Personal de salud	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico[24]	España	19 de marzo de 2020	Ministerio de Sanidad	No menciona	No formuló	47	Personal de salud	Lopinavir/Ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxicloroquina Interferón-β 1b Interferón-α 2b IVIg Tocilizumab Corticoesteroides	Tratamiento
Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)[72]	Brasil	2020	Ministério da Saúde	No menciona	No formuló	8	Servicios de salud	Corticoesteroides	Diagnóstico, prevención, tratamiento

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Guidelines on Clinical Management of COVID-19[70]	India	17 de marzo de 2020	Ministry of Health & Family Welfare	No menciona	No formuló	-	Clínicos a cargo de pacientes pediátricos y adultos	Lopinavir/ritonavir	Diagnóstico y tratamiento
Provisional Clinical Practice Guidelines on COVID-19 suspected and confirmed patients[73]	Sri Lanka	Marzo de 2020	Ministry of Health	No menciona	No formuló	3	-	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected[68]	-	13 de marzo de 2020	Organización Mundial de la Salud	No menciona	56	-	Clínicos a cargo del cuidado de adultos, embarazadas y pacientes pediátricos	Corticoesteroides	Tratamiento
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment[79]	China	16 de marzo de 2020		No menciona	No formuló	-	-	Alfa IFN Lopinavir/ritonavir Ribavirin Cloroquina Arbidol Plasma convaleciente Tocilizumab Corticoesteroides IV Ig	Diagnóstico y tratamiento
Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of / Confirmed with COVID-19 in Belgium[23]	Bélgica	19 de marzo de 2020	Universitair Ziekenhuis Antwerpen Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles Instituut voor Tropische Geneeskunde	No menciona	No formuló	24	Clínicos: médicos generales, emergencistas, infectólogos, inmunólogos e intensivistas	Lopinavir/ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxicloroquina	Tratamiento

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 en establecimientos de atención de la salud[80]	Colombia	12 de abril de 2020	Asociación Colombiana de Infectología Instituto de Evaluación Tecnólogica en Salud	GRADE	221	414	-	Cloroquina e hidroxicloroquina, Lopinavir/ritonavir Remdesivir Tocilizumab IFN beta Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)[81]	Paraguay	04 de marzo de 2020	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social	No menciona	No formuló			Cloroquina Lopinavir/ritonavir Rivabirina Interferón Beta Corticoesteroides	Tratamiento
Guía y lineamientos de manejo COVID-19[82]	Bolivia	Abril de 2020		No menciona	No formuló	-	-	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill adults with Coronavirus Disease 2019[74]	Europa	Marzo de 2020	Society of Critical Care Medicine The European Society of Intensive Care Medicine	GRADE	50	223	Personal de salud de UCI, clínicos y responsables políticos.	Lopinavir/ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxicloroquina Interferón-β rIFNs IVIg Tociluzumab Corticoesteroides Plasma convaleciente	Tratamiento
Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19[67]	Perú	08 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	11	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú[69]	Perú	29 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	-	Instituciones prestadoras de servicios de salud	Corticoesteroides Cloroquina Hidroxicloroquina Azitromicina	Diagnóstico y trratamiento
Guía para la atención del paciente crítico con infección por COVID-19[57]	México	31 de marzo de 2020	Colegio Mexicano de Medicina Crítica	No menciona	No formuló	250	Médicos intensivistas y no intensivistas	Remdesivir Cloroquina /hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Tocilizumab	Tratamiento
Recomendaciones de manejo clínico para los casos de COVID-19[83]	Perú	Marzo de 2020	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	No menciona	No formuló	11	Profesionales de la salud	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
COVID-19 Treatment Guidelines[84]	Estados Unidos	21 de abril de 2020	National Institutes of Health	Esquema basado en fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia	45	272	Médicos	Remdesivir Hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Tocilizumab Interferones Corticoesteroides Anankira	Tratamiento
Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú[85]	Perú	20 de abril	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	-	Instituciones prestadoras de servicios de salud	Cloroquina hidroxicloroquina Corticoesteroides	Prevención, diagnóstico, y tratamiento

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Resultados excluidos								
Nombre completo de la guía	**País**	**Fecha de publicación**	**Organización**	**Núm. de referencias**	**Población a la que va dirigida**	**Fármacos mencionados en el tratamiento**	**Alcance**	**Razón de la exclusión**
Latest evidence of COVID-19 integrative medicine regimens[86]	China	13 de marzo de 2020	University of Hong Kong	117		Lopinavir/ritonavir Ribavirina Corticoesteroides Interferones Remdesivir Plasma convaleciente Inmunoglobulina	Tratamiento	Es una revisión narrativa
Lineamientos para la detección y manejo de casos de COVID-19 por los prestadores de servicios de salud en Colombia[87]	Colombia	19 de marzo de 2020	Ministerio de Salud y Protección Social	17	Prestadores de servicios de salud	-	Diagnóstico	Su ámbito es únicamente diagnóstico
Protocolo de manejo frente a casos sospechosos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)[88]	Argentina	05 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	-	-	-	Diagnóstico	Su ámbito es únicamente diagnóstico

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continuación)

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update[89]	China	9 de marzo de 2020	63	-	Ribavirin Interferon-α lopinavir/ritonavir Remdesivir Corticoesteroides Plasma convaleciente	Diagnóstico y tratamiento	Revisión narrativa
Enfermedad por COVID-19 o SARS-CoV-2: guía clínica y de manejo[90]	Ecuador	9 de abril de 2020	-	56	Hidroxicloroquina Lopinavir-ritonavir Remdesivir Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento	Revision narrativa

IVIG: inmunoglobulina intravenosa; rIFNs: interferones recombinantes.

En nuevos estudios controlados con distribución al azar, 30 y 150 pacientes con infección leve a moderada por COVID-19 recibieron hidroxicloroquina de 400 y 600 mg frente a tratamiento estándar. También se reportó mayor tasa de ARN de SARS-CoV-2 indetectable al sexto día de evaluación (93.3 *vs* 86.7%),[38] pero sin diferencias al día 28 (85.4 *vs* 81.3%; p = 0.341),[39] menor tiempo para la reducción de la temperatura corporal (2.2 *vs* 3.2 días) y mayor proporción de pacientes recuperados de neumonía en el grupo hidroxicloroquina (80.6 *vs* 54.8%).[40] Sin embargo los eventos adversos, como diarrea transitoria y disfunción hepática, fueron mayores con hidroxicloroquina.[38] El estudio tuvo riesgo de sesgo por: *1)* sin ciego, *2)* grupo control inadecuado, *3)* tamaño de muestra y eventos que no alcanzaron niveles óptimos de generalizabilidad y *4)* desenlace primario sustituto.

Interferones e inmunoglobulinas

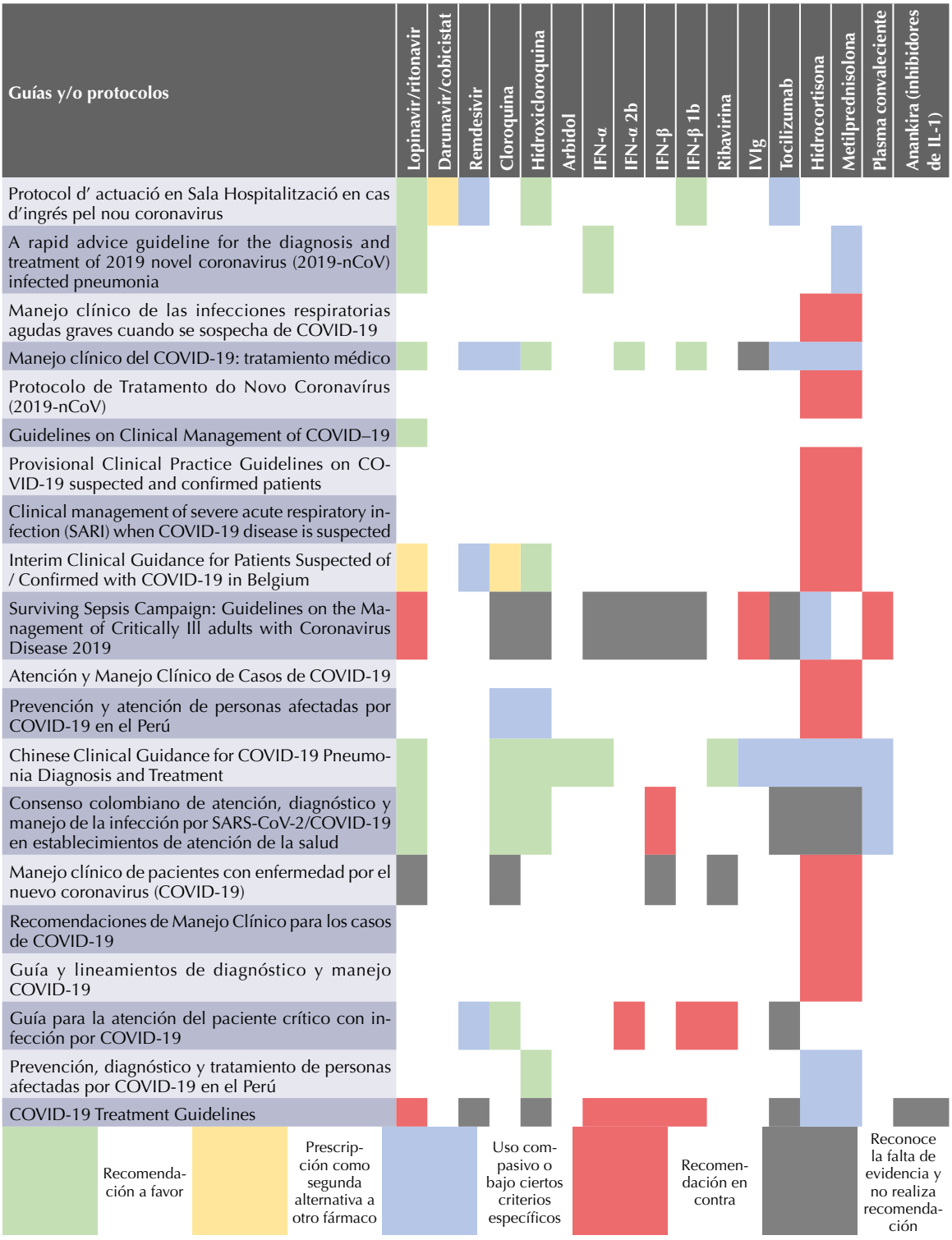
Interferones

Los interferones son glicoproteínas de la familia citocinas, inhibirían la replicación viral SARS-CoV-2 mediante la activación de endorribonucleasas.[41] Se recomienda en 4 de las guías/protocolos identificadas (**Cuadro 1**).

In vitro se ha reportado que el interferón-α inhibe la replicación del coronavirus[42] y el interferón-β podría inhibir la replicación del SARS-CoV.[43] En macacos se encontró que el IFN-α 2b recombinante pegilado podría proteger a los neumocitos tipo I frente al SARS-CoV mediante la reducción de la replicación viral.[44]

No hay ensayos culminados en pacientes con COVID-19. Se reportan estudios con interferón-β 1b (NCT04276688) e interferón-α 2b (ChiCTR2000029387 y ChiCTR2000029989) en curso.

Cuadro 2. Recomendación de cada fármaco identificado según guía o protocolo



https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa[45] es un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulina G policlonal aislada.[46] Bloquea la interacción entre las células T autorreactivas y las presentadoras de antígenos, con lo que disminuye las concentraciones de citocinas proinflamatorias.[47] Este fármaco se recomienda en 2 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

Ensayos con IVIg en personas afectadas con MERS-CoV y SARS-CoV-2 se demostró tolerancia y eficacia del tratamiento.[48-50] Se han reportado casos de pacientes con COVID-19 que recibieron IVIg a dosis alta (0.3-0.5 g/d/kg durante 5 días) con mejoría clínica y radiológica.[51]

Sin ensayos culminados, está en curso un estudio con inmunoglobulina intravenosa obtenida a partir de pacientes curados de COVID-19 (ChiCTR2000030841).

Biológicos

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que compite con la interleucina 6 (IL-6) y disminuye su actividad proinflamatoria[52,53] que generaría la tormenta de citocinas capaz de causar daño pulmonar agudo[54] observada en biopsias de pacientes fallecidos por infección severa de COVID-19.[55] Se recomienda su administración en tres guías/protocolo[24,56,57] bajo uso compasivo y en estadios severos y críticos de la infección (**Cuadro 1**).

Un estudio retrospectivo efectuado en 21 pacientes con neumonía por COVID-19 en estado severo y crítico tratados con tocilizumab redujo la necesidad de oxigenoterapia en 75% y las opacidades pulmonares en 90.5%. Al quinto día el recuento de linfocitos se normalizó en 52.6%. No se reportó deterioro clínico de los pacientes, eventos adversos o muerte.[58]

Sin ensayos culminados se identificaron 6 en curso (NCT04317092, NCT04320615, NCT04310228, NCT04306705, NCT04315480 y NCT04322773).

Plasma convaleciente COVID-19

El plasma convaleciente es el plasma de quienes se han curado de una infección. Se postula que los anticuerpos formados durante la infección aguda, al ser transfundidos, neutralizarían y disminuirían la viremia.[59] Se recomienda en una de las guías/protocolos identificadas (**Cuadro 1**).

En ensayos clínicos de pacientes con infecciones virales diferentes a SARS-CoV-2 el plasma convaleciente frente a inmunoglobulinas intravenosas o placebo no reportó diferencia en el estado clínico o la mortalidad.[45,60,61] Con eventos adversos ausentes[61] o hasta en un tercio de los participantes.[45] Sin embargo, un metanálisis de 32 estudios en pacientes con SARS e infecciones virales reportó reducción de la mortalidad (OR 0.25, 0.14-0.45, $p < 0.001$).[62]

Sin ensayos culminados, se reportan varios en ejecución (NCT04321421, NCT04292340, NCT04327349, NCT04323800, NCT04325672, ChiCTR2000030929, ChiCTR2000030702, ChiCTR2000030627, ChiCTR2000030039, ChiCTR2000030010, ChiCTR2000029850, ChiCTR2000029757).

Corticoesteroides

Los corticoesteroides son análogos de hormonas esteroideas con efecto antiinflamatorio[63] que inhiben la tormenta de citocinas capaz de causar daño pulmonar agudo[54] observado en la infección por SARS-CoV-2.[55] Se recomienda en casos de evolución rápida y agresiva, síndro-

me de dificultad respiratoria aguda o choque séptico en 16 guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo con población con SARS-CoV(+) los pacientes tratados con hidrocortisona continuaron con concentraciones elevadas de carga viral a las tres semanas luego del inicio de la fiebre.[64] Una revisión sistemática de 14 estudios observacionales no encontró beneficio con su administración.[65]

DISCUSIÓN

Actualmente Perú y el mundo viven la pandemia del COVID-2019. Su transmisibilidad, morbilidad y letalidad altas obligan a que los sistemas sanitarios implementen políticas de salud extraordinarias.[1,2,66]

Al ser un virus con características especiales y de reciente descubrimiento, las opciones terapéuticas son limitadas, lo que motiva la realización de estudios científicos en la búsqueda de fármacos para reducir la afectación severa, acortar el tiempo de recuperación y disminuir la mortalidad.[6-9] Los resultados de estos estudios son útiles para la toma de decisiones clínicas y en salud pública. En este último ámbito, los decisores políticos y técnicos deben contar con información sólida para racionalizar los financiamientos al momento de las compras de medicamentos, tecnologías e insumos para que los recursos, sin duda limitados, sean orientados hacia la adquisición, distribución y control de fármacos con evidencia científica más clara.

De las 20 guías y protocolos seleccionados se identificaron 17 intervenciones farmacológicas recomendadas[13,23,24,56,67-74] con discordancia entre guías/protocolos que reflejaría lo poco que sabemos de esta enfermedad y su comportamiento.

Solo para cloroquina e hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir y remdesivir se identificaron ensayos clínicos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (**Cuadro 3**).[9,18,25,37,39,40] Los resultados de los estudios con hidroxicloroquina muestran que alcanza mayor tasa de ARN viral indetectable, pero con eventos adversos graves. Respecto a lopinavir-ritonavir y remdesivir no se encontró reducción significativa de resultados clínicos ni de las concentraciones de carga viral, pero sí incrementaron la ocurrencia de eventos adversos.[25,75]

En cuanto a interferones, IVIg, plasma convaleciente COVID-19 y corticoesteroides las recomendaciones formuladas se sustentan en evidencias indirectas de otras infecciones virales;[19-22,42-45,48-50,60,61,76] para darunavir estudios *in vitro*[15] y tocilizumab estudios observacionales.[58] La mayor parte de estos ensayos clínicos aún están en ejecución y el uso propuesto

Cuadro 3. Grupos farmacológicos y fármacos identificados

Grupo farmacológico	Fármacos
Antivirales y retrovirales	Darunavir-cobicistat
	Lopinavir-ritonavir
	Remdesivir
	Ribavirina
Antimaláricos	Cloroquina
	Hidroxicloroquina
Interferones e inmunoglobulinas	Interferón-α
	Interferón-α2b
	Interferón-β
	Interferón-β1b
	Inmunoglobulina intravenosa
Biológicos	Tocilizumab
Corticoesteroides	Hidrocortisona
	Metilprednisolona
Otros	Plasma convaleciente
	Arbidol
	Anakinra

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

Cuadro 4. Características y balance riesgo-beneficio de las intervenciones farmacológicas en infección por COVID-19 que cuentan con ensayos clínicos* (Continúa en la siguiente página)

Estudio	Año	País	Población	Intervención	Comparador	Balance beneficio-riesgo (resultados)
Cloroquina e hidroxicloroquina						
Gautret y col.[37](37)	2020	Francia	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxicloroquina 600 mg oral diariamente por 3 días 2. Hidroxicloroquina 600 mg oral diariamente por 3 días + azitromicina 500 mg (si requería prevenir sobreinfección bacteriana)	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al sexto día en muestras nasofaríngeas: hidroxicloroquina (70%) *vs* tratamiento estándar (12.5%) (p = 0.001) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. No se reportaron eventos adversos
Jun y col.[38] (38)	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxicloroquina 400 mg oral diariamente por 5 días y luego 800 mg diariamente por el resto de días (mantenimiento) + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al séptimo día en muestras nasofaríngeas: hidroxicloroquina (93.3%) *vs* tratamiento estándar (86.7%) (p > 0.05) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. Eventos adversos: diarrea transitoria y disfunción hepática en el grupo hidroxicloroquina (26.7%) *vs* tratamiento estándar (20%) (p > 0.05)
Tang y col.[39]	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxicloroquina 1200 mg oral diariamente por 3 días y luego 800 mg diariamente por el resto de días (mantenimiento) + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al día 28 en muestras nasofaríngeas: hidroxicloroquina (85.4%; IC95%: 73.8-93.8%) *vs* tratamiento estándar (81.3%; IC95%: 71.2-89.6%) (p > 0.05) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. Eventos adversos: 2 pacientes con eventos adversos moderados en el grupo hidroxicloroquina
Chen y col.[40]	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados por neumonía con confirmación COVID-19 no severos	1. Hidroxicloroquina 400 mg oral diariamente por 5 días + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Tiempo de recuperación clínica: alivio de temperatura corporal > 72 horas: hidroxicloroquina (2.2 ± 0.4 días) *vs* tratamiento estándar (3.2 ± 1.3 días) 2. Mejora de neumonía evaluada mediante tomografía computada: hidroxicloroquina (80.6%) *vs* tratamiento estándar (54.8%) 3. Eventos adversos: diarrea transitoria y disfunción hepática en el grupo hidroxicloroquina (26.7%) *vs* tratamiento estándar (20%) (p > 0.05)

Cuadro 4. Características y balance riesgo-beneficio de las intervenciones farmacológicas en infección por COVID-19 que cuentan con ensayos clínicos* (continuación)

Estudio	Año	País	Población	Intervención	Comparador	Balance beneficio-riesgo (resultados)
Lopinavir-ritonavir						
Cao y col.[18]	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19	1. Lopinavir-ritonavir 400/100 mg	Tratamiento estándar	1. Tiempo de mejoría clínica: LPV/r (16 días) *vs* terapia estándar (16 días) (HR 1.31, IC95% 0.95-1.85, p = 0.09) 2. Reducción en la mortalidad a los 28 días: LPV/r (19%) *vs* terapia estándar (25%) (p = 0.326) 3. Estancia en unidad de cuidados intensivos: LPV/r (mediana 6; 2-11 días) *vs* terapia estándar (mediana 11; 7-17 días) (diferencia absoluta de -5 días; IC95% -9.0-0.0) 4. Carga viral: *a)* día 5: LPV/r (34.5%) *vs* terapia estándar (32.9%), *b)* día 21: LPV/r (58.6%) *vs* terapia estándar (58.6%). Ni los días 10 y 14 5. Mayores eventos adversos gastrointestinales: *a)* vómito: LPV/r (6.3%) *vs* terapia estándar (0%), *b)* diarrea: LPV/r (4.2%) *vs* terapia estándar (0%), *c)* gastritis aguda: LPV/r (2%) *vs* terapia estándar (0%)
Remdesivir						
Wang y col.[25]	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 severo	1. 200 mg de remdesivir IV el primer día seguido de 100 mg en infusión diaria del segundo al décimo día	Placebo	1. Tiempo de mejoría clínica: placebo (28 días) *vs* remdesivir (28 días) HR = 1.23 IC95% 0.87-1.75] 2. Tasa de mortalidad a los 28 días: placebo (13%) *vs* remdesivir (14%) 3. Carga viral negativa (día 28): remdesivir (47.4%) *vs* placebo (50%) 4. Mayores eventos adversos: *a)* generales: remdesivir (66%) *vs* placebo (64%); *b)* graves: remdesivir (18%) *vs* placebo (26%); *c)* que producen suspensión del fármaco: remdesivir (12%) *vs* placebo (5%)

* No se identificaron ensayos para: darunavir, tocilizumab, interferones, plasma convaleciente y corticoesteroides.

es de tipo compasivo o en el ámbito de la investigación.

A pesar de no existir tratamiento con eficacia completamente demostrada, se ha planteado el uso compasivo de las diversas opciones terapéuticas en casos severos y las instituciones sanitarias de diversos países están incluyéndolas como parte de sus esquemas terapéuticos. Sin embargo, todos estos fármacos tienen efectos secundarios que pueden llegar a ser más mortales que la enfermedad.[77] En el escenario de crisis pandémica se justifican los riesgos asumidos, pero la vigilancia activa de los pacientes sometidos a estas terapias es una actividad fundamental.

La investigación contra el coronavirus debe mejorar progresivamente su calidad, para lo que deben plantearse estrategias colaborativas en

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

todo el mundo, como el estudio SOLIDARITY de la OMS que pretende dar evidencia de alta calidad para el tratamiento contra COVID-19 con un ensayo multicéntrico y de diferentes intervenciones.[78] La mejor disponibilidad de resultados de estudios, de la vigilancia continua y en tiempo real de las evidencias producidas y sus efectos en pacientes tratados mejorará también las decisiones tanto a nivel del paciente como de la sociedad.

CONCLUSIONES

Los fármacos que han mostrado algunos resultados satisfactorios en la infección por SARS-CoV-2 son los antimaláricos; sin embargo, sus resultados se consideran preliminares y deberán demostrar su eficacia para reducir la morbilidad o mortalidad de esta enfermedad. Es importante implementar un sistema de vigilancia activa por parte de entidades académicas y gubernamentales, de los resultados de los estudios en curso identificados, así como su rápida incorporación en las guías y protocolos nacionales. Asimismo, la vigilancia de los pacientes que son sometidos a las nuevas intervenciones, para valorar sus beneficios y sus efectos adversos, permitiría ir corrigiendo los riesgos e incertidumbre existentes propios de una enfermedad reciente, pero que se ha diseminado por todo el mundo a una velocidad que está superando la capacidad de respuesta de los países y sus instituciones sanitarias, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos.

Agradecimientos

Los autores de la revisión desean agradecer al Dr. José A Gonzales-Zamora, profesor en la Escuela de Medicina Miller, Universidad de Miami, por participar en la revisión de la sección de agentes biológicos, interferones e inmunoglobulinas.

Financiamiento: autofinanciado.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2020 [updated 2020/03/26]. https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
4. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modeling study. Lancet Public Health 2020. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30073-6
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 2020; 0(0). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Mil Med Res 2020; 7(1): 1-10. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
7. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020; 323(14): 1406-1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565
8. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). medRxiv. 2020. Int J Infect Dis 2020; 94: 154-155. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.020
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
10. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N Engl J Med 2020; 382(8): 760-2. doi: 10.1056/NEJMe2001126
11. Olayemi E, Asare EV, Benneh-Akwasi Kuma AA. Guidelines in lower-middle income countries. Br J Haematol 2017; 177(6): 846-54. doi: 10.1111/bjh.14583
12. Haines A, Kuruvilla S, Borchert M. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. Bull World Health Organ 2004; 82(10): 724-31; discussion 32. PMID: 15643791
13. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020; 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6
14. Lin S, Shen R, He J, Li X, Guo X. Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases. bioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.31.929695

15. Dong L, Hu S, Gao JJDD. Therapeutics. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther 2020; 14(1): 58-60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
16. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59(3): 252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
17. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Travel Med Infect Dis 2019; 30: 9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012
18. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382(19): 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
19. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. MBio 2018; 9(2): e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18
20. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9(396): eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653
21. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11(1): 1-14. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
22. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. Int J Antimicrob Agents 2020: 105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933
23. Belgium: Universitair Ziekenhuis Antwerpen HUS-PB, Instituut voor Tropische Geneeskunde. Interim clinical guidance for patients suspected of confirmed with COVID- 19 in Belgium 2020 https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
24. España Mdsdgd. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico 2020 https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf.
25. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395(10236): 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
26. Hinton DM. Remdesivir EUA Letter of Authorization In: Administration FaD, editor. EUA, 2020.
27. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 [press release]. EUA, 2020.
28. Winzeler EA. Malaria research in the post-genomic era. Nat Commun 2008; 455(7214): 751-6. doi: 10.1038/nature07361
29. Parhizgar AR, Tahghighi A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrative review. Iran J Med Sci 2017; 42(2): 115-128.
30. Bruce-Chwatt LJ, Black RH, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer WH, et al. Chemotherapy of malaria. World Health Organization, Geneva, 1986.
31. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. Malar J 2019; 18(1): 93.
32. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17050. doi: 10.1038/nrdp.2017.50
33. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30(3): 269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
34. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult DJIJAA. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020; 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
35. Gao J, Tian Z, Yang XJBT. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
36. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020; ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
38. Jun C. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci). 2020; 49(1): 0-. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020; 49(2): 215-219.
39. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1849
40. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv 2020. doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758
41. Li SF, Gong MJ, Zhao FR, Shao JJ, Xie YL, Zhang YG, et al. Type I interferons: Distinct biological activities and current applications for viral infection. Cell Physiol Biochem 2018; 51(5): 2377-96. doi: 10.1159/000495897
42. Turner RB, Felton A, Kosak K, Kelsey DK, Meschievitz CK. Prevention of experimental coronavirus colds with intranasal alpha-2b interferon. J Infect Dis 1986; 154(3): 443-7. doi: 10.1093/infdis/154.3.443
43. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl Jr J. Ribavirin and interferon-β synergistically inhibit SARS-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

associated coronavirus replication in animal and human cell lines. Biochem Biophys Res Commun 2005; 326(4): 905-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.11.128

44. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-α protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. Nat Med 2004; 10(3): 290-3. doi: 10.1038/nm1001
45. Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2019; 7(11): 951-63. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30253-X
46. De Ranieri D, Fenny NS. Intravenous immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. Pediatr Ann 2017; 46(1): e8-e12. DOI: 10.3928/19382359-20161213-03
47. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. J Neurol 2008; 255 Suppl 3: 3-6. DOI: 10.1007/s00415-008-3002-0
48. Khanna N, Widmer AF, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. Clin infect Dis 2008; 46(3): 402-12. doi: 10.1086/525263
49. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. Emerg Infect Dis 2004; 10(5): 818-24. doi: 10.3201/eid1005.030640
50. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann Intern Med 2014; 160(6): 389-97. doi: 10.7326/M13-2486
51. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. Open Forum Infect Dis 2020; 7(3). doi: 10.1093/ofid/ofaa102
52. Venkiteshwaran A. Tocilizumab. mAbs. 2009; 1(5): 432-8. doi: 10.4161/mabs.1.5.9497
53. Melton L, Coombs A. Actemra poised to launch IL-6 inhibitors. Nat Biotechnol 2008; 26: 957-9. doi: 10.1038/nbt0908-957
54. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. Microb Infec 2013; 15(2): 88-95. doi: 10.1016/j.micinf.2012.10.008
55. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Res Med 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
56. Clinic H. Protocol d'actuació en Sala Hospitalització en cas d'ingrés pel nou coronavirus (COVID-19) 2020. https://www.clinicbarcelona.org/ca.
57. Crítica CMdM. Guía para la atención del paciente crítico con infección por COVID-19 [Government Report]. México: Colegio Mexicano de Medicina Crítica; 2020. https://www.flasog.org/static/COVID-19/11_Abril_20_Final_compressed.pdf.
58. Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, Wei S, Dongsheng W, Binqing F, et al. Effective treatment of severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. PNAS 2020; 117 (20): 10970-10975; first published April 29, 2020. doi.org/10.1073/pnas.2005615117
59. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest 2020; 130(4): 1545-1548. doi: 10.1172/JCI138003
60. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019; 7(11): 941-50. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30199-7
61. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for ebola virus disease in Guinea. N Engl J Med 2016; 374(1): 33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812
62. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis 2015; 211(1): 80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396
63. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.
64. Lee N, Chan KA, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004; 31(4): 304-9. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
65. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS medicine 2006; 3(9): e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
66. Fineberg HV. Ten weeks to crush the curve. N Engl J Med 2020; 382(17): e37. doi: 10.1056/NEJMe2007263
67. Perú MdSd. Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19 Perú, 2020. https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/459969-atencion-y-manejo-clinico-de-casos-de-covid-19
68. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020 2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?show=full
69. Perú MdSd. Documento Técnico: Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, Perú 2020. https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa
70. Welfare GoIMoHF. Guidelines on Clinical Management of COVID-19 India 2020. https://www.mohfw.gov.in/pdf/GuidelinesonClinicalManagementofCOVID1912020.pdf

71. Guatemala Mdspyasd. Manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas graves cuando se sospecha de COVID-19 2020. https://www.mspas.gob.gt/index.php/component/jdownloads/send/485-anexos/3081-anexo-5
72. Brasil Mdsd. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV) 2020. https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf
73. Health SLMo. Provisional Clinical Practice Guidelines on COVID-19 suspected and confirmed patients 2020. http://epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/Corona_virus/covid-19-cpg_march-2020-moh-sl.pdf
74. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intens Care Med 2020; 46(5): 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
75. Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Chinese Journal of Infectious Diseases 2020; 38(00): E008.
76. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019; 381(24): 2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
77. Administration USFD. FDA cautions use of hydroxychloroquine/chloroquine for COVID-19 2020. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or.
78. World Health Organization. ISRCTN - ISRCTN83971151: Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients 2020. http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151
79. China National Health C. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) 2020. http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html
80. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infectio 2020; 24(3): 1-153. doi.org/10.22354/in.v24i3.851
81. Paraguay MdSPyBSd. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2020. https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/6645ca-ManejoclnicodepacientesconenfermedadporelnuevocoronavirusCOVID19.pdf
82. Bolivia MdSd. Guía y lineamientos de manejo COVID-19. Guideline. Bolivia: Ministerio de Salud; 2020/4.
83. Investigación IdETeSe. Recomendaciones de manejo clínico para los casos de COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud e Investigación; 2020/3.
84. Health NIo. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research 2020. https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/
85. Perú MdSd. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú Perú: Ministerio de Salud; 2020. https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-peru.
86. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. Am J Chinese Med 2020: 1-26. doi.org/10.1142/S0192415X20500378
87. Colombia MdSyPSd. Lineamientos para la prevención, detección y manejo de casos de COVID-19 para población en situación de calle en Colombia 2020. https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/TEDS03.pdf
88. Infectología SAd. Protocolo de manejo frente a casos sospechosos de Enfermedad por coronavirus 2019 - Ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires 2020 [updated 2020/03/29/]. https://www.sadi.org.ar/boletines-y-reportes/item/916-protocolo-de-manejo-frente-a-casos-sospechosos-de-enfermedad-por-coronavirus-2019-ministerio-de-salud-provincia-de-buenos-aires.
89. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med 2020: 1-10. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
90. Herrera D, Gaus D. Enfermedad por COVID-19 o SARS-CoV-2: guía clínica y de manejo. Práctica Familiar Rural es un producto académico sin fines de lucro de la Fundación Salud y Desarrollo Andino, Saludesa Ecuador, 2020; 5(1). doi.org/10.23936/pfr.v5i1.146

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271

ANEXO

Anexo. Estrategia de búsqueda de guías

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados*
Pubmed/Medline	#1 ((("Coronavirus"[Mesh]) OR ("COVID-19" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR COVID19[tiab] Or "2019-nCoV"[tiab] or "novel coronavirus infection"[tiab]))) #2 ((guideline[pt] or guideline*[tiab] OR "Clinical Practice Guidelines"[TIAB] or CPG*[tiab]))	70
Scopus	#1 TITLE-ABS-KEY("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TITLE-ABS-KEY("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	115
Web Of Science	#1 TI=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or AK=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or TS=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TI=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*) OR TS=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	30
Scielo	#1 TI=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or AK=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or TS=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TI=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*) OR TS=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	0
Google Scholar	#1 (“COVID 19” OR “2019-nCoV” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “novel coronavirus infection” OR “COVID-19”) #2 allintitle: "Guidelines"	79

*Resultados presentados con fecha de búsqueda a partir del 2019 hasta el 25 de abril de 2020.

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 530-542.

La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética

Sulodexide decreases albuminuria in patients with diabetic nephropathy.

Alberto C Frati-Munari

Resumen

Se revisaron las evidencias clínicas y experimentales de la administración de sulodexida en el tratamiento de la nefropatía diabética. Se incluyeron 15 estudios observacionales (n = 658) y 17 investigaciones controladas (n = 3473) en pacientes con diabetes tipo 1 o 2, con micro o macroalbuminuria. La sulodexida se administró por vía parenteral, oral o ambas durante un periodo desde dos semanas hasta un año. En todos los estudios con la sulodexida original se documentó disminución de la micro o macroalbuminuria, en las tres investigaciones controladas que administraron una sulodexida de otro origen no se observaron cambios. Algunas investigaciones sugieren que la eficacia guarda relación con la dosis y la duración del tratamiento. El efecto benéfico dura al menos cuatro meses después de suspender la sulodexida. Dos metanálisis concluyeron que el tratamiento de la nefropatía diabética con sulodexida es eficaz para disminuir la excreción urinaria de albúmina con efectos adversos similares a los grupos control. Cinco investigaciones en animales diabéticos muestran mejoría histológica, especialmente en los glomérulos renales. Un estudio experimental en animales que se realizó con la nefropatía diabética no original no mostró cambios. Se concluye que la sulodexida es útil en el tratamiento de la nefropatía diabética con micro o macroalbuminuria añadida al tratamiento habitual.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía diabética; glicosaminoglicanos; sulodexida; albuminuria; heparina.

Abstract

Clinical and experimental evidences with sulodexide (SLDX) treatment in diabetic nephropathy were reviewed. Patients with type 1 or 2 diabetes and micro or macroalbuminuria in 15 observational (n = 658) and 17 controlled (n = 3473) studies were included. SLDX by parenteral and/or oral route was used during 2 weeks to one year. A decrease of micro or macroalbuminuria was noticed in all the studies performed with the original SLDX, while 3 controlled studies using a different SLDX did not show any change. Some controlled investigations suggested that SLDX efficacy is dose- and length-dependent. Several studies showed a sustained beneficial effect lasting up to 4 months after discontinuation of SLDX. Two meta-analysis concluded that SLDX is effective to diminish albumin excretion rate in diabetic nephropathy with similar adverse effects to control groups. Five experiments in diabetic animals showed histological improvement, mainly in renal glomerulus. One experimental study performed with a nonoriginal SLDX did not show any change. It is concluded that sulodexide is useful as an add on treatment of diabetic nephropathy with micro or macroalbuminuria.

KEYWORDS: Diabetic nephropathy; Glycosaminoglycans; Sulodexide; Albuminuria; Heparin.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: 1 de abril 2019
Aceptado: 10 de abril 2020

Correspondencia
Alberto C Frati Munari
afratim@hotmail.com
alberto.frati@alfasigma.com

Este artículo debe citarse como
Frati-Munari AC. La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 530-542.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

ANTECEDENTES

La nefropatía diabética aparece en 20-30% de los pacientes con diabetes de larga evolución. Al principio hay microalbuminuria, después macroalbuminuria y deterioro progresivo de la filtración glomerular.[1] Es la principal causa de insuficiencia renal terminal e inclusión en los programas de diálisis y frecuente causa de defunción.[2]

La microalbuminuria pronostica avance de la nefropatía diabética a la insuficiencia renal y morbilidad y mortalidad cardiovasculares.[3] Además, la proteinuria por sí sola puede contribuir a la inflamación tubulointersticial y a la progresión de la nefropatía diabética.[4]

El mantenimiento de euglucemia a largo plazo con trasplante pancreático ha logrado la regresión histológica de la nefropatía diabética,[5] pero, en general, debe considerarse progresiva, si bien la velocidad del deterioro renal puede modificarse con el tratamiento. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) respecto a la nefropatía diabética incluyen: control óptimo de la glucemia y de la presión arterial, especialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y dieta baja en proteínas (0.8 g/kg/día).[6] Sin embargo, la euglucemia a largo plazo puede ser difícil de conseguir[7] y aun con el tratamiento antihipertensivo óptimo en más de 20% de los casos hay progresión de la nefropatía.[8,9] Por tanto, la eficacia de otras medidas terapéuticas debe examinarse.

No existen fármacos específicos contra la nefropatía diabética, pero se ha propuesto a la sulodexida como apoyo terapéutico. Ésta es un glucosaminoglucano, formado por una fracción de heparina de rápido movimiento y otra de dermatán sulfato, que puede administrarse por vía oral o parenteral.[10] Por sus propiedades protectoras del endotelio vascular y del glucocáliz endotelial, se ha propuesto en el tratamiento de complicaciones vasculares de la diabetes.[11-13]

En los últimos 25 años se ha ensayado la sulodexida en la nefropatía diabética para disminuir la micro y macroalbuminuria, añadida al resto de las medidas terapéuticas, pero su prescripción es aún controvertida. Esta revisión pretende analizar las evidencias que puedan esclarecer su papel en la nefropatía diabética. Para ello se analizaron las publicaciones en idioma inglés, italiano, español o al menos con resumen en inglés, hasta agosto de 2018.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Existen múltiples investigaciones en pacientes con nefropatía diabética con micro o macroalbuminuria, en pocos había disminución de la filtración glomerular. Los pacientes podían tener diabetes mellitus tipo 1 o 2. A continuación, se revisan 32 investigaciones referentes a 4131 pacientes con nefropatía diabética.

Investigaciones observacionales no controladas[14-28]

Estas observaciones clínicas analizan los parámetros de laboratorio antes y después de la administración de sulodexida. Son los estudios iniciales, se incluyen en esta revisión porque la nefropatía diabética no suele aliviarse espontáneamente, de modo que, si no se modificaron otras medidas terapéuticas, los cambios observados podrían atribuirse al tratamiento con sulodexida (**Cuadro 1**).

Fueron 15 estudios abiertos que incluyeron 658 pacientes, 75% con diabetes mellitus 1, 285 sujetos con microalbuminuria y 108 con macroalbuminuria, en el resto el grado inicial de la albuminuria no se especificó. En 255 indivi-

Cuadro 1. Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Solini 1994[14]	11	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (6) y macroalbuminuria (5)	100 mg/d VO x 2 meses	IECA bloqueadores Ca	Microalbuminuria -18%. Macroalbuminuria -40%	4 meses postratamiento persistía ↓ albuminuria
	5	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (3), macroalbuminuria (2)	60 mg/d IM x 3 semanas	IECA, bloqueadores Ca	Albuminuria -75% (p = 0-06)	
Skrha 1997[15]	53	Diabetes mellitus 1 (26), diabetes mellitus 2 (27), microalbuminuria (24) y macroalbuminuria (19)	60 mg/d IM x 3 semanas	Bloqueadores Ca, IECA y otros	Albuminuria -65% (p > 0.001). Microalbuminuria AER -47%, macroalbuminuria AER -65%	↓ albuminuria por 3-6 semanas posterior al tratamiento
Szelachowska 1997[16]	15	Diabetes mellitus 1, microalbuminuria	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	Albuminuria 95.4 ± 13.9 µg/min inicial, 26.5 ± 6 a las 3 sem (p = 0.0007)	↓ albuminuria 6 semanas posteriores al tratamiento
Perusicova 1997[17]	35	Diabetes mellitus 1 (15), diabetes mellitus 2 (20), microalbuminuria o macroalbuminuria	60 mg/d IM x 2 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	Albuminuria 509 ± 127 µg/min inicial, 319 ± 85 final (p < 0.001)	↓ macroalbuminuria 3 semanas posteriores al tratamiento (p < 0.001) ↓ no significativa microalbuminuria
Poplawska 1997[18]	14	Diabetes mellitus 1 microalbuminuria (7) o macroalbuminuria (7)	60 mg/d IM x 10 días, seguido por 50 mg/d VO x 3 semanas	Presión arterial < 140/90 mmHg sin tratamiento	AER inicial 349 mg (80-820), final 91.4 (2-306). (p < 0.001). Microalbuminuria normal en 3/7	↓AER (116 mg) 6 semanas posteriores al tratamiento (p = 0.03)
Shestakova 1997[19]	18	Diabetes mellitus, microalbuminuria (9) y macroalbuminuria (9)	60 mg IM/d x 3 semanas		↓ albuminuria 89%	Microalbuminuria normal en seguimiento
Zalevskaya 1998[20]	20	Diabetes mellitus 1 y 2, microalbuminuria o macroalbuminuria	60 mg/d IM 5 d/sem x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg	Microalbuminuria inicial 101.5 ± 16.5 µg, final 59.4 ± 15 (p < 0.05), macroalbuminuria inicial 666.5 ± 108.6, final 278.8 ± 123.9 (p < 0.01)	A las 9 semanas, albuminuria similar a la inicial
Razovskii 1998[21]	20	Diabetes mellitus 1, macroalbuminuria	60 mg/d IM x 19 d, seguido por 50 mg/d VO x 3 sem		↓ 90 % AER	↓albuminuria 3 sem postratamiento

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

Cuadro 1. Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Meizhen 1999[22]	36	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (21), macroalbuminuria (15)	60 mg/d, 5 d/sem x 3 semanas		↓ AER microalbuminuria 44.5 ± 16% ($p < 0.05$), macroalbuminuria 50.1 ± 21% ($p < 0.05$)	
Oksa 1999[23]	20	Diabetes mellitus 1 (12), diabetes mellitus 2 (8)	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	AER microalbuminuria inicial 92 µg/min, final 68 ($p = NS$) Macroalbuminuria inicial 386 (363-1060), a las 3 sem 367 (217-539) $p < 0.05$	A la semana 9 similar a la inicial
			100 mg/d VO x 8 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	AER microalbuminuria sin cambios, macroalbuminuria 643 µg/min inicial, final 442	8 sem postratamiento (semana 16), microalbuminuria sin cambios, macroalbuminuria AER 328 ($p <0.05$)
Peterkova 1999[24]	17	Diabetes mellitus 1 adolescentes, microalbuminuria (11), macroalbuminuria (6)	60 mg/d IM x 2 semanas, seguido por 50 mg/d VO x 2 semanas		Microalbuminuria ↓ 94 a 38 µg/min ($p < 0.01$), macroalbuminuria tendencia no significativa	4 semanas postratamiento permaneció ↓ microalbuminuria ($p < 0.01$) Macroalbuminuria sin cambios Sin respuesta en sujetos con HbA1c > 12.5%
Arcangeli 2000[25]	10	Diabetes mellitus 2 Microalbuminuria	120 mg/d IM x 1 mes, seguido por 100 mg/d VO x 2 meses	Presión arterial normal sin tratamiento	↓ de 68 a 35 µg/min ($p < 0.05$ al mes y a los 3 meses)	↓ fibrinógeno TFG sin cambios
Lichiardopol 2001[26]	39	Diabetes mellitus 1 (20) y diabetes mellitus 2 (19) microalbuminuria (20) y macroalbalbuminuria (19)	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg	↓ significativa albuminuria desde la primera semana en 88.6% de los pacientes. Microalbuminuria de 97.5 a 22.8 ($p < 0.001$), macroalbuminuria de 849.4 a 415.0 µg/min ($p < 0.002$)	

Cuadro 1. Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continuación)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Trusov 2004[27]	128	Diabetes mellitus 1 con diversos grados de disfunción renal	60 mg/d IM 5 d/sem x 2 semanas, seguido de 50 mg/d VO, total 6.5 semanas			Mejoría de función glomerular y tubular, microcirculación y hemodinámica renal
Blouza 2010[28]	237	Diabetes mellitus 1 (211), diabetes mellitus 2 (26), microalbuminuria (159), macroalbuminuria (26)	50 mg/d VO x 6 meses	53% con antihipertensivos	↓ AER a los 3 y 6 meses: 63.7 y 42.7% ($p < 0.0001$) similar en microalbuminuria y macroalbuminuria	↓ de presión arterial, HbA1c, colesterol total y triglicéridos durante el estudio

AER: tasa de excreción de albúmina; IM: intramuscular; VO: vía oral; ↓: disminución; ↑: incremento.
10 mg de SLDX equivalen a 100 LRU (unidades de liberación de lipoproteinlipasa).

duos se administró sulodexida por vía parenteral 60 mg/día (600 LRU) durante tres semanas; se observó disminución de 27 a 89% de la excreción urinaria de albúmina respecto a la cifra inicial, en proporción similar en los casos con micro y macroalbuminuria.[14-17,19,20,22,23,26]

En 91 pacientes se administró inicialmente sulodexida por vía intramuscular durante dos a tres semanas y posteriormente por vía oral durante tres a ocho semanas, en tres de cuatro estudios se observó disminución significativa de la microalbuminuria y en dos de tres de la macroalbuminuria.[18,21,24,25] En uno[27] se analizaron otros aspectos de la función renal y no se dispone de los datos de albuminuria. En dos observaciones (248 pacientes) se administró sulodexida por vía oral durante dos a seis meses, se observó disminución significativa de la microalbuminuria y de la macroalbuminuria.[14,23,28]

Además, en nueve publicaciones se informó un efecto benéfico que duró entre tres semanas y cuatro meses después de terminado el tratamiento.[14-21,23,24] En dos no se observó este efecto y en los otros cuatro no se menciona.

En todas estas observaciones clínicas, los pacientes recibieron sulodexida de Alfa-Wassermann S.p.A.

Investigaciones controladas con distribución al azar[29-45]

Éstas se detallan en el **Cuadro 2**. Fueron 17 investigaciones en 3473 pacientes con micro o macroalbuminuria (aproximadamente la mitad cada una), solamente en un estudio[41] había pacientes con creatinina sérica elevada. La mayoría tenía diabetes mellitus 2, 381 pacientes tenían diabetes mellitus 1.

En 14 investigaciones se prescribió sulodexida de Alfa Wassermann S.p.A., en dos de ellas se administró por vía parenteral (60 mg/día) durante tres y cuatro semanas, en otras dos se inició por vía intramuscular y se continuó por vía oral, los demás la recibieron por vía oral, 50-200 mg/día durante 2 a 12 meses. En todos se observó disminución significativa de la albuminuria en comparación con la cifra inicial y con el grupo control. En la investigación de Gambaro y su grupo,[32] se exploraron tres dosis (50, 100, 200 mg/

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

Cuadro 2. Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Velussi 1996[29]	24	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	Aleatorizado, cruzado: SLDX 100 mg/d x 6 meses, control sin SLDX 6 meses	Sin tratamiento	↓ albuminuria ($p < 0.01$) con SLDX	↓ fibrinógeno SLDX de Alfa-Wassermann
Solini 1997[30]	12	Diabetes mellitus 2 con micro o macroalbuminuria	Aleatorizado, doble ciego, cruzado. SLDX 100 mg/d x 4 meses + placebo 4 meses, *vs* placebo seguido de SLDX	Nicardipino o enalapril, sin cambios durante el tratamiento	AER 128.3 inicial, 39.6 post SLDX ($p = 0.033$). ↓ de fibrinógeno ($p < 0.001$)	Efecto de SLDX persistió 4 meses después. ↓ paulatina de la presión arterial SLDX de Alfa Wassermann
Dedov 1997[31]	36	Diabetes mellitus 1. Microalbuminuria (18), macroalbuminuria (18)	Aleatorizado 60 mg/d IM, 5 d a la semana x 3 semanas *vs* placebo	Presión arterial < 160/90 mmHg, estable con o sin tratamiento	↓ de microalbuminuria desde la sem 1 ($p < 0.01$) hasta la sem 9. ↓ de macroalbuminuria desde la sem 3 ($p < 0.01$) hasta la sem 9	Sin cambios en grupo placebo. SLDX de Alfa Wassermann
Gambaro 2002[32]	233	Diabetes mellitus 1 (124), Diabetes mellits 2 (99), microalbuminuria (146), macroalbuminuria (87)	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, 4 grupos: placebo, SLDX 50 mg/d, 100 mg/d y 200 mg/d, x 4 meses y 4 meses más de seguimiento	TA <160/90 estable, 53% con IECA, misma dosis durante el estudio	↓ de AER a los 4 meses 30, 49 y 74% *vs* placebo con 50, 100, 200 mg/d ($p < 0.03$, 0.0001, 0.0001). A los 8 meses: 50 mg/d = placebo, 100 mg/d -29% ($p = 0.07$), 200 mg -62% ($p < 0.0001$)	Sin cambios de TA, HbA1c ni creatinina sérica durante el estudio SLDX de Alfa Wassermann
Achour 2005[33]	60	Diabetes mellitus 1 (30), diabetes mellitus 2 (30, microalbuminuria (30), macroalbuminuria (30)	Aleatorizado, 50 mg/d VO por un año. Control sin SLDX	Presión arterial < 140/90 mmHg con o sin tratamiento	↓ AER 60% con SLDX ($p < 0.0001$), aumento 29% con placebo Mayor efecto a los 12 que a los 6 meses. Respuesta mayor en microalbuminuria	SLDX de Alfa Wassermann
Sulikowska 2006[34]	41	Diabetes mellitus 1, microalbuminuria por > 5 años	Aleatorizado, SLDX 100 mg/d x 120 d, comparado con placebo	Presión arterial estable sin o con IECA, 3 con indapamida (18)	↓ albuminuria con SLDX (-32.5 mg/día, $p < 0.01$), ↑ con placebo (+ 20 mg/día)	↓ excreción de enzima tubular N acetilglucosaminidasa SLDX de Alfa Wassermann

Cuadro 2. Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Chen 2008[35]	60	Diabetes mellitus adultos, microalbuminuria	3 grupos: control, losartán 50 mg/d, SLDX 60 mg/d IM seguido por 50 mg/d VO, por 8 sem	Un grupo con losartán	↓ 34% y 33% de AER con losartán y SLDX, sin diferencia entre ambos, $p < 0.01$ *vs* control	SLDX de Alfa Wassermann
Heerspink 2008[36]	149	Diabetes mellitus 2, albuminuria 20-300 mg/d	Multicéntrico, aleatorizado, 3 grupos: SLDX 200 mg/d, 400 mg/d, placebo por 6 meses	Dosis máxima tolerada de IECA o de ARA II	Normoalbuminuria o reducción albuminuria > 25%: placebo 15.4%, SLDX 200 mg 33.3%, SLDX 400 mg 18.4% (p = NS)	Sin cambios en presión arterial SLDX de Keryx Biopharmaceuticals
Hu 2009[37]	65	Diabetes mellitus ancianos (edad media 81 años), albuminuria	SLDX + irbesartán, control con tratamiento usual	Grupo de estudio con irbesartán	↓ de proteinuria de 24 horas, de cistatina C, triglicéridos y fibrinógeno ($p < 0.05$-0.01), sin cambios en grupo control	SLDX de Alfa Wassermann
Wang 2009[38]	144	Diabetes mellitus 2, nefropatía temprana	4 grupos: SLDX, benazepril, benazepril + SLDX, control con tratamiento usual, por 12 semanas	Benazepril en dos grupos	↓ de AER en los 3 grupos de tratamiento ($p < 0.01$), sin diferencia entre ellos. Grupo control sin cambios	SLDX de Alfa Wassermann
Ren 2010[39]	41	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	SLDX 60 mg/d IM por 4 sem, control con tratamiento usual		↓ AER SLDX 41.7 ± 0.4% ($p < 0.01$), control 5.1 ± 0.2% (p = NS) $p < 0.001$ entre grupos	SLDX de Alfa Wassermann
Lewis 2011[40]	1056	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, SLDX VO 200 mg/d *vs* placebo, 26 semanas	Dosis máxima tolerada de IECA o ARA II, TA ≤ 130/90 mmHg	Normoalbuminuria o reducción albuminuria > 25% similares en ambos grupos en cualquier tiempo de seguimiento	SLDX de Keryx Biopharmaceuticals Los autores manifestaron que no pudieron demostrar la absorción gastrointestinal del fármaco
Zhang 2011[41]	52	Diabetes mellitus, nefropatía temprana	SLDX 200 mg/d VO por 4 meses, control con tratamiento usual		↓ de proteinuria de 24 horas y AER *vs* inicial y control ($p < 0.01$)	↓ de proteinuria en grupo con SLDX por 4 meses adicionales de observación SLDX de Alfa Wassermann

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

Cuadro 2. Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continuación)

Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Packham 2012[42]	1248	Diabetes mellitus 2 macroalbuminuria y creatinina sérica elevada (media 2 mg/dL)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, SLDX 200 mg/d *vs* placebo, x 18 meses	Dosis máxima IECA o ARA II, presión arterial 138/73 mmHg promedio	Progresión de insuficiencia renal (creatinina sérica doble, o > 6 mg/dL o diálisis): 26 con SLDX, 30 placebo (p = NS)	SLDX de Keryx Biopharmaceuticals
Chen 2013[43]	64	Diabetes mellitus 2. Proteinuria	Tres grupos: control con tratamiento usual, dosis baja de SLDX, dosis alta de SLDX, por 16 semanas		Proteinuria < 150 mg/dL o ↓ > 50% de la inicial en: control 10%, dosis baja 14%, dosis alta 63%	Observación 8 semanas adicionales: ↓ proteinuria con dosis alta 27% (p < 0.05 *vs* control). SLDX de Alfa Wassermann
Xiong 2014[44]	65	Diabetes mellitus, nefropatía temprana	SLDX 60 mg/d IV 2 sem, seguido de 200 mg/d VO, control tratamiento de rutina, por 8 semanas	Losartán 50 mg/d en ambos grupos	↓ AER en ambos grupos, más con SLDX (-0.16 [CI 95% -0.23 a -0.09] *vs* control)	↑ BUN y creatinina en ambos grupos. SLDX de Alfa Wassermann
Dakhli 2016[45]	123	Diabetes mellitus 1 (11), diabetes mellitus 2 (111), microalbuminuria (43) macroalbuminuria (76)	3 grupos: captopril 25 mg x2, SLDX 25 mg x2, Captopril + SLDX por 6 meses	Betabloqueadores, calcioantagonistas Presión arterial estable durante el estudio	↓ de AER: captopril 31%, SLDX 45%, captopril + SLDX 51%. (todos *vs* inicial p < 0.0001), grupos con SLDX *vs* captopril solo (p = 0.028)	↑ de creatinina en grupo con captopril solo (p < 0.005 *vs* SLDX) SLDX de Alfa Wassermann

AER: tasa de excreción de albúmina; IM: intramuscular; VO: vía oral; ↓: disminución; ↑: incremento.
10 mg de SLDX equivalen a 100 LRU (unidades de liberación de lipoproteinlipasa)

día), se observó disminución de la albuminuria dependiente de la dosis. El efecto persistió cuatro meses después de haber suspendido el tratamiento y fue estadísticamente significativo con la dosis mayor (**Figura 1**). En otros estudios también se comprobó mejor efecto con la dosis más alta,[43] así como el beneficio residual.[41-43] La importancia de la duración del tratamiento la analizaron Achour y su grupo, administraron 50 mg/día durante un año, a los seis meses la albuminuria había disminuido significativamente, pero el efecto fue mayor a 12 meses (**Figura 2**).[33]

En tres estudios se administró sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals,[36,40,42] en dos de ellos los pacientes con diabetes mellitus 2 y microalbuminuria (n = 1205) recibían la dosis máxima tolerable de IECA o ARA-II, se trataron con 200 y 400 mg/día de sulodexida por vía oral durante seis meses. El tercer estudio evaluó sulodexida en la progresión de la nefropatía diabética con retención azoada. En ninguno de los tres estudios encontraron efectos benéficos de la sulodexida. Los autores anotaron que no estaban seguros si la sulodexida prescrita se absorbía por vía oral.[40]

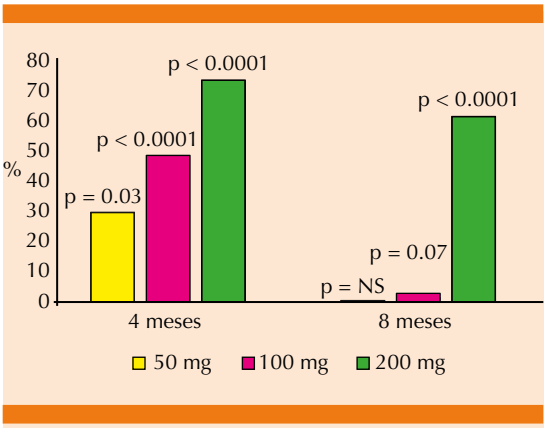


Figura 1. Porcentaje de disminución de la albuminuria respecto a la cifra basal con las tres dosis administradas al terminar el tratamiento (4 meses) y 4 meses después de haberlo suspendido (8 meses). P *vs* la cifra basal. Con datos de Gambaro y col.[32]

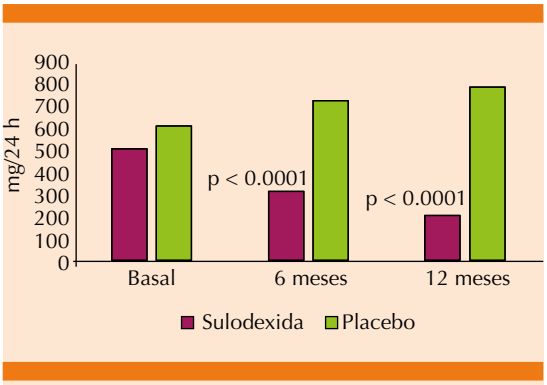


Figura 2. Tasa de excreción de albúmina. La albuminuria a 6 y 12 meses con tratamiento con sulodexida fue significativamente inferior a la cifra basal ($p < 0.0001$), mientras que con placebo se observó incremento. La disminución de la albuminuria fue más notable a 12 que a 6 meses. Con datos de Achour y col.[33]

El efecto de los antihipertensivos se exploró en cuatro investigaciones. En una se combinó sulodexida con irbesartán, el efecto favorable pudo ser por ambos medicamentos.[37] La segunda investigación combinó sulodexida con benazepril, el efecto fue igualmente benéfico con sulodexida (SLDX) sola o benazepril solo *vs* el grupo control.[38] En la tercera, la reducción de la albuminuria con SLDX fue similar a la observada con losartán, ambos mejores que el control.[35] La última comparó captopril solo con SLDX sola y con captopril más sulodexida. En los tres grupos hubo disminución de la albuminuria, pero el efecto fue mayor en los dos grupos con sulodexida.[45] En el estudio de Gambaro y su grupo, las cifras de presión sanguínea y la dosis de antihipertensivos se mantuvieron estables durante el tiempo de observación y no hubo diferencias en la respuesta de la albuminuria entre los pacientes que recibieron IECA y los que no los recibieron.[32]

Metanálisis

Se publicaron dos metanálisis del efecto de la sulodexida para el tratamiento de la nefropatía diabética. El primero incluyó 10 investigaciones controladas, prospectivas, con un total de 2770 pacientes. La conclusión fue que el tratamiento con SLDX reduce la excreción urinaria de albúmina. La proporción de pacientes que logró reducción de al menos 50% de la albuminuria, en los 6 estudios que mencionaron este dato, fue significativamente mayor con sulodexida que en los grupos placebo. Las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina no se modificaron (tres estudios). Los efectos adversos fueron similares en los grupos con sulodexida y controles.[46]

El segundo metanálisis incluyó seis estudios adicionales a nuestra revisión, escritos en idioma chino sin resumen en inglés. Fueron en total 22 artículos controlados prospectivos con 3681 pacientes. Se concluyó que, en comparación con el grupo control, el tratamiento con sulodexida redujo significativamente la tasa de excreción de albúmina y la proteinuria de 24 horas. La presión arterial sistólica disminuyó -2.37 mmHg (diferencia media ponderada; $p = 0.002$). La presión arterial diastólica y la glucemia no se modifica-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

ron. La SLDX fue bien tolerada, la diferencia de eventos adversos con los grupos control no fue significativa.[47]

Experimentos en animales[48-53]

Se resumen en el **Cuadro 3**. Al administrar sulodexida original, las fracciones heparínica o dermatán sulfato en animales con diabetes inducida por estreptozotocina o diabéticos-obesos, se demostró disminución de la albuminuria, mejoría de la función renal, disminución del engrosamiento de la membrana basal glomerular, del área del ovillo glomerular, del depósito de colágena IV glomerular y en la matriz mesangial y del índice de esclerosis glomerular. Se encontró aumento de la carga iónica glomerular, de GAG glomerular (incorporación de sulfato, perlecano) y reducción de heparanasa glomerular y tubular, así como disminución de la activación de mediadores de inflamación o de fibrosis (PKC-α, ERK/MAPK, TGF-β1, VEGF) en los glomérulos y tubulointersticial.

En podocitos cultivados, las altas concentraciones de glucosa estimulan la producción de VEGF y MAPK p38, mientras que el pretratamiento con sulodexida las suprime.[52]

Cuadro 3. Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios experimentales en animales

Características de los animales (referencia)	Sustancia utilizada	Respuesta funcional	Cambios histológicos comparados con control
Ratas, DM por estreptozotocina (Gambaro[48])	Fracción heparina (AW), dermatán sulfato (AW) parenteral, 8 meses	↓ albuminuria con cada sustancia	Con cada sustancia: ↓ engrosamiento membrana basal glomerular ↑ carga aniónica glomerular
Ratas, diabetes mellitus por estreptozotocina (Gambaro[49])	Fracción heparina (AW) Parenteral, 12 meses al iniciar la diabetes mellitus (preventiva) y a los 5 meses (curativa)	↓ albuminuria en ambos inicios de tratamiento	↓ engrosamiento de la membrana basal glomerular ↑ carga aniónica glomerular ↑ incorporación de sulfato[35] Normalización de colágena IV-mRNA
Ratas, diabetes mellitus por estreptozotocina (Ceol[50])	Fracción heparina (AW) parenteral 12 meses	↓ albuminuria	↓ colágena IV glomerular ↓ colágena IV matriz mesangial
Ratones, diabetes mellitus por estreptozotocina con albuminuria (Yung[51])	Sulodexida (AW) vía oral, 2, 4, 8 y 12 semanas	↓ albuminuria ↑ función renal	↓ esclerosis glomerular ↓ área de ovillo glomerular ↓ colágena I y IV glomerular y tubulointersticial ↑ perlecano glomerular ↓ heparanasa glomerular y tubular ↓ activación de ERK glomerular ↓ fosforilación de PKCα tubular ↓ TGFβ1 glomerular y tubular ↑ colágena III glomerular ↑ fibronectina glomerular
Ratas, diabetes mellitus, obesas (Cha[52])	Sulodexida (AW) vía oral desde semana 20 (al iniciar diabetes mellitus) a semana 56	↓ albuminuria ↓ VEGF urinario	↓ glomeruloesclerosis ↓ VEGF glomerular ↓ activación de MAPKp38 glomerular
Ratones db/db con proteinuria (Rossini[53])	Sulodexida (KB) parenteral	Sin cambios	Sin cambios

AW: Alfa-Wassermann; KB: Keryx Biopharmaceuticals; ERK/MAPK: cinasa regulada por señales extracelulares; PKCα: proteín cinasa C alfa; TGFβ1: factor de crecimiento transformador beta 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; ↓: disminución; ↑: aumento.

En cambio, en ratones db/db con proteinuria, la administración subcutánea de sulodexida genérica no mostró algún beneficio.[53]

DISCUSIÓN

En esta revisión, la mayor de los estudios clínicos que en conjunto incluyen varios miles de pacientes con nefropatía diabética, se observa que la administración sulodexida por vía parenteral o por vía oral es eficaz para disminuir la eliminación urinaria de albúmina, ya sea micro o macroalbuminuria, en pacientes con diabetes mellitus 1 o 2, sin afectar la función renal ni causar mayores efectos adversos. Dos metanálisis recientes confirman esta interpretación.[46,47] Sin embargo, hay tres investigaciones multicéntricas, controladas con placebo, con un número considerable de pacientes, que no muestran beneficios por la administración de sulodexida.[36,40,42] Estos tres estudios administraron sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals, a diferencia de la de todos los demás. En estos protocolos, otra diferencia fue la dosis máxima de IECA o ARA-II, pero el aspecto más notable es el origen de la SLDX. En experimentos en animales esta SLDX tampoco fue eficaz.[53]

La sulodexida se desarrolló en Italia por Alfa-Wassermann S.p.A., se obtiene de la mucosa intestinal del cerdo a través de un proceso complicado. La sulodexida contiene dos fracciones de glucosaminoglucanos: uno: el iduronilglucosaminoglucano sulfato de bajo peso molecular (7000 Da) que se mueve electroforéticamente como heparina de rápido movimiento y una fracción de dermatán sulfato. A diferencia de la heparina, la sulodexida puede absorberse por vía oral. Su farmacocinética por esta vía se ha informado ampliamente.[10] La sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals utilizó un principio activo obtenido por otro proveedor que se identificó solamente por la comprobación de algunas características de una de las fracciones, como el grado de sulfatación de la heparina y su actividad anti-factor Xa, pero su identidad y bioequivalencia con la sulodexida original no se demostró apropiadamente.[42] Es más, la absorción por vía oral de esta sulodexida fue puesta en duda por los mismos investigadores.[40] Lo anterior demuestra la dificultad de obtener un genérico de un fármaco biológico complejo que sea útil clínicamente, como sulodexida.

La eficacia de sulodexida (de Alfa Wassermann S.p.A.) en la micro y macroalbuminuria depende de la dosis administrada, como lo muestran Gambaro y col.[32] y otros[43] y de la duración, como lo muestra claramente el estudio de Achour.[33] Además, el efecto terapéutico no termina de inmediato al cesar el tratamiento, sino que permanece durante al menos cuatro meses,[32,41,43] lo que sugiere que la acción de sulodexida produce cambios favorables en la estructura renal, como lo comprueban los experimentos en animales. Es probable que el tratamiento con sulodexida pueda contribuir a retrasar la aparición de insuficiencia renal en fase terminal; sin embargo, esto no se ha demostrado.

CONCLUSIONES

Existen elementos teóricos, experimentales y clínicos que apoyan la administración de sulodexida como coadyuvante en el tratamiento de la nefropatía diabética, además de las otras medidas terapéuticas recomendadas. En la nefropatía diabética el tratamiento con sulodexida sería mejor iniciarlo tempranamente y continuarlo el mayor tiempo posible.

Conflicto de intereses

Alberto C Frati Munari labora actualmente para Laboratorios Alfasigma SA de CV.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1): s79-s83. doi. org/10.2337/diacare.27.2007.S79
2. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal en México. Dialisis Transpl 2010; 31: 7-11. DOI: 10.1016/S1886-2845(10)70004-7
3. De Zeew D, Ramuzzi G, Parving HH. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy. Lessons from RENAAL. Kidney Int 2004; 65: 2309-20. doi: 10.1111 / j.1523-1755.2004.00653.x
4. Ramuzzi G, Benigni A, Ramuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 2006; 116: 288-96. DOI: 10.1172 / JCI27699
5. Fioretto P, Steffes MV, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339: 69-75. DOI: 10.1056/NEJM199807093390202
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40 (suppl 1): S1-S135.
7. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailay G, Favis N et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 311-20. doi: 10.1056/NEJMoa1002853
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition in diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62. doi: 10.1056/NEJM199311113292004
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Lewis JB, Ritz E et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60. DOI: 10.1056/NEJMoa011303
10. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol 2014; 33: 229-35.
11. Gambaro G, Skrha J, Ceriello A. Glycosaminoglycan therapy for long-term complications? Diabetologia 1998; 41: 975-79. DOI: 10.1007/s001250051016
12. Broekhuisen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 2009; 20: 57-62. doi: 10.1097/MOL.0b013e328321b587
13. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2. Su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. Arch Cardiol Mex 2014; 84: 110-16. doi.org/10.1016/j.acmx.2013.10.006
14. Solini A, Carraro A, Barzon I, Crepaldi G. Therapy with glycosaminoglycans lower albumin excretion rate in non-insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria. Diab Nutr Metab 1994; 7: 304-7.
15. Skrha J, Perusicova J, Pont'uch P, Oksa A. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients. Diab Res Clin Pract 1997; 38: 25-31. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00076-4
16. Szelachowska M, Poplawska A, Topolska J, Grimaldi M. A pilot study on the effect of the glycosaminoglycan sulodexide on microalbuminuria in type I diabetic patients. Curr Med Res Opin 1997; 13: 539-45. DOI: 10.1185/03007999709113327
17. Perusicova J, Skrha J. Effect of glycosaminoglycan sulodexide on albuminuria in diabetic patients. Vnitr Lek 1997; 748-52.
18. Poplawska A, Szelachowska M, Topolska J, Wysocka-Solowie B, Kinalska I. Effect of glycosaminoglycans on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic patients with micro- or macroalbuminuria. Diab Res Clin Pract 1997; 38: 109-14. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00096-x
19. Shestakova MV, Chugunova A, Vorontsov AV, Dedov II. Efficacy of sulodexide, low molecular heparin, in therapy of diabetic nephropathy. Ter Ark 1997; 69: 34-7. PMID: 9297270
20. Zalevskaya AG, Astamirova KhS, Karpova IA, Popova SG. A trial of the use of the low-molecular heparin sulodexide in the therapy of diabetic nephropathy. Ter Ark 1998; 70: 71-4.
21. Razovskii BA, Tarasov AV, Trel'skaia NIu et al. Sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. Klin Med (Mosk) 1998; 76: 40-2.
22. Meizhen S, Linhua T, Jiamin C. Clinical study on type II diabetic nephropathy treated with sulodexide. Chin New Drugs J 1999; 8: 408-10.
23. Oksa A, Pontuch P, Kratochvilova H. Effect of glycosaminoglycan sulodexide on albuminuria in patients with diabetes mellitus. Bratisl Lek Listy 1999; 100: 486-89.
24. Peterkova VA, Mishina II, Sherbacheva LN. Sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy in children. Diabetes (Mosk)1999; (3): 31-33.
25. Arcangeli A, Pedone T, Crescenti C, Ianni L. Microalbuminuria e diabete tipo 2: efficacia clinica del sulodexide. Dati preliminari. Minerva Cardioangiol 2000; 48 (suppl 2 al N.11): 72-3.
26. Lichiardopol R, Ionescu-Tirgoviste C, Serban V, Dumitrescu C, Mota M, Ghise G, et al. Eftul sulodexidului asupra eliminarii urinare de albumina la un grup de pacienti cu diabet zaharat. J Rom Diabet Ntr Bol Metabol 2001; 2: 28-31.
27. Trusov VV, Yeremunskuna NG. Prolonged therapy of diabetic nephropathy with sulodexide. Prob Endocrinol 2004; 50: 11-6.
28. Blouza S, Dakhli S, Abid H, Aissaoui M, Ardhaoui I, Abdallah NB et al. Efficacy of low-dose sulodexide in the management of diabetic nephropathy. J Nephrol 2010; 23: 415-24.
29. Velussi M, Cernigoi AM, Dapas F, De Monte A. Glycosaminoglycans oral therapy reduces microalbuminuria, blood fibrinogen levels and limb arteriopathy clinical signs in

patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1966; 9: 53-8.

30. Solini A, Ricci F, Vergnani L, Crepaldi G. Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. Diabetes Care 1997; 20: 819-23. DOI: 10.2337/diacare.20.5.819
31. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomized controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2295-2300. DOI: 10.1093/ndt/12.11.2295
32. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P, Hertlová M, et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1615-25. DOI: 10.1097/01.asn.0000014254.87188.e5
33. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bouraoui S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. J Nephrol 2005; 18: 568-74.
34. Sulkikowska B, Olejnicza KH, Muszynska M, Odrowaz-Sypniewzka G, Gaddi A et al. Effect of sulodexide on albuminuria, NAG excretion and glomerular filtration response to dopamine in diabetic patients. Am J Nephrol 2006; 26: 621-8. DOI: 10.1159/000098195
35. Chen S, Wei M, Gao Y, Hu Y, Xiong Y, Zhang S et al. A randomized controlled trial of sulodexide for early diabetic nephropathy. Chin J Evidence-Based Med 2008; 8: 162-6.
36. Heerspink HL, Greene T, Lewis JB, Raz I, Thode RD, Hunsicker LG et al. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1946-54. doi: 10.1093/ndt/gfm893
37. Hu M, Lu B, Meng Y, Zhou J, Xu X, Xiao X. Therapeutic effects of sulodexide combined with irbesartan on elderly patients with diabetic nephropathy. Pract Geriatr 2009; 23: 276-8.
38. Wang T, Wang Z, Yang F. Clinical observation of sulodexide in treatment of type 2 diabetes with early nephropathy. Med Pharmaceut World 2009; 11: 769-71.
39. Ren J, Su J, Huang C. Effect of sulodexide on microalbuminuria of the third stage of type 2 diabetic nephropathy. Modern Med J China (MMJC) 2010; 12: 31-33.
40. Lewis EJ, Lewis JB, Green T, Hunsicker LG, Berl T, Pohl MA et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2001; 58: 729-36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.06.020
41. Zhang H, Kang P, Li J, Du J, Sun W, Xie C, et al. Study of the effect of Chulo on albuminuria in diabetic nephropathy. Med J Integr Traditional Chin & West Med 2011; 20: 405-6, 416.
42. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, Berl T, Heerspink HL, Rohde R et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 123-130. DOI: 10.1681/ASN.2011040378
43. Chen L, Yang R. Effect of sulodexide on urine protein excretion in type 2 diabetes with proteinuria. Med J Wuhan Univ 2013; 34: 450-2, 456.
44. Xiong Y. Treatment of sulodexide on albuminuria in early diabetic nephropathy. J Jiangham Univ (Nat Sci Ed) 2014; 42: 90-92.
45. Dakhli S, Kheldher A, Borni Z, Achour A, Hachicha J. A clinical experience on sulodexide in the treatment of patients with diabetic nephropathy. J Nephrol Ther 2016; 7: 1-9. doi:10.4172/2161-0959.1000284
46. Li R, Xing J, Mu X, Wang H, Zhang L, Zhao Y et al. Sulodexide therapy for treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. Drug Res Dev Ther 2015; 9: 6275-83. doi: 10.2147/DDDT.S87973
47. Shang HX, Zhao JY, Shen X, Cai T, Zhang DM, Dong JJ, Liao L. The efficacy and safety of sulodexide in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 2016; 9: 12481-91.
48. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. Kidney Int 1992; 42: 285-91. DOI: 10.1038/ki.1992.288
49. Gambaro G, Venturini AP, Noonan DM, Fries W, Re G, Garbisa S et al. Treatment with glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. Kidney Int 1994; 46: 797-806. doi: 10.1038/ki.1994.335
50. Ceol M, Nerlich A, Baggio B, Anglani E, Sauer U, Schleicher E, Gambaro G. Increased glomerular Alpha 1 (IV) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. Lab Invest 1996; 74: 484-95.
51. Yung S, Chau MKM, Zhang Q, Zhang CZ, Chan TK. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. PLOS ONE 2013; 8 (e54501): 1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0054501
52. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, Han SY, Jee YH, Han KH et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endotelial growth factor in type 2 diabetic rats. Life Sci 2013; 82: 1118-24. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.008
53. Rossini M, Naito T, Yang H, Freeman M, Donnen E, Ma LJ, et al. Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1803-10. doi: 10.1093/ndt/gfp724

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 543-549.

COVID-19: lo que debemos saber en Colombia

COVID-19: What we need to know in Colombia.

Santiago Forero-Saldarriaga

Resumen

El nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es la causa de la propagación rápida de una enfermedad que afecta a miles de personas en todo el mundo. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de COVID-19 como una pandemia. El virus se ha identificado como la causa de un brote de neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. La manifestación clínica es la de una infección respiratoria con gravedad de los síntomas que va desde una enfermedad leve similar al resfriado común hasta una neumonía viral grave que provoca síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal. No hay tratamiento específico disponible que se haya probado clínicamente, diferente al tratamiento de soporte.

PALABRAS CLAVE: Coronavirus; pandemia; neumonía.

Abstract

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of the rapid spread of a disease, affecting thousands of people worldwide. On March 11, 2020, the World Health Organization declared the COVID-19 outbreak as a pandemic. The virus has been identified as the cause of an outbreak of pneumonia of unknown cause in Wuhan city, China, in December 2019. The clinical presentation is that of a respiratory infection with a severity of symptoms ranging from mild illness similar to the common cold up to severe viral pneumonia causing life-threatening acute respiratory distress syndrome. There is no specific treatment available that has been clinically proven, other than supportive treatment.

KEYWORDS: Coronavirus; Pandemics; Pneumonia.

Médico, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Crónicas (GEINCRO), Fundación Universitaria San Martín.

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 2 de junio 2020

Correspondencia
Santiago Forero Saldarriaga
sforero1992@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Forero-Saldarriaga S. COVID-19: lo que debemos saber en Colombia. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 543-549.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4336

ANTECEDENTES

Los *coronavirus* son virus de ácido ribonucleico con envoltura que forman parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae,* en el que se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*. El género *Betacoronavirus* incluye al SARS-CoV-2.[1]

A finales de 2019 se identificó un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China, que dio como resultado una pandemia.[2] La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad COVID-19 que significa enfermedad por coronavirus 2019.[3]

En el mundo, a la fecha de hoy, se ha reportado más de 5,810,672 casos confirmados de COVID-19 y más de 360,289 muertes. Estados Unidos es el país con el mayor número de casos infectados y mayor número de personas fallecidas.[5-7] El 11 de marzo fue declarada por la OMS como pandemia.[6,7] América suma más de 2,612,887 casos. En Colombia se han confirmado 25,366 casos y 19 muertes a la fecha. Ya se declaró Colombia como un país de circulación.[4] Actualmente los casos siguen aumentando, lo que genera un reto a nuestro sistema de salud, pues puede poner en jaque la infraestructura hospitalaria de nuestro país.

Este artículo tiene como objetivo revisar el conocimiento actual de la enfermedad respiratoria aguda COVID-19 y resumir la epidemiología a la fecha, características clínicas, diagnóstico y tratamiento según la evidencia actual.

Fisiopatología

Todo indica que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus, un animal vendido en el mercado de mariscos en Wuhan, lo que facilita la aparición del virus en humanos.[8] Se sabe que la propagación de persona a persona se produce a través de gotas respiratorias, contacto con secreciones, aerosoles y superficies infectadas. Las gotas generalmente no viajan más dos metros y no permanecen en el aire.[9] Algo preocupante es que se ha descrito la transmisión de individuos asintomáticos.[10]

Se ha demostrado que el virus usa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para la entrada celular.[11] La membrana viral rodea una nucleocápside helicoidal y contiene la proteína (M), la proteína espiga (S) y la proteína de la envoltura (E). Ingresa al citoplasma a través del fagosoma donde es liberado el ARN. Allí se produce el proceso replicativo. En el retículo endoplásmico se da el ensamblaje del virus y es liberado fuera de la célula. Ese proceso de liberación ocasiona daño celular y la enfermedad propiamente dicha.[12]

Características clínicas

Se ha reportado que el periodo de incubación de COVID-19 puede ser hasta de 14 días después de la exposición y la mayoría de los casos ocurren aproximadamente 4 a 5 días posteriores. El espectro de infección sintomática varía de leve a crítico; la mayoría de las infecciones no son graves.[13]

Los pacientes con edad avanzada, comorbilidades médicas subyacentes (que incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer) tienen mayor morbilidad y mortalidad.[14]

En el **Cuadro 1** se menciona la clasificación de la gravedad de los pacientes.

Detección del SARS-CoV-2

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es el patrón de referencia para el diagnóstico. La prueba puede ser negativa si

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4336

Cuadro 1. Clasificación de la gravedad del paciente con COVID-19

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Síntomas locales en vías respiratorias altas asociados con fiebre, mialgias, malestar general
Neumonía leve	Rayos X compatibles sin signos de gravedad. Saturación mayor a 93%. La escala CURB 65 sirve para determinar hospitalización
Neumonía grave	Sospecha de infección respiratoria, insuficiencia de un órgano, saturación menor a 90% con FiO_2 21% o FR mayor a 30 por minuto
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)	Hallazgos clínicos, infiltrados bilaterales en radiografía e hipoxemia: leve (PaO_2/FiO_2 entre 200-300). Moderado (PaO_2/FiO_2 entre 100-200). Grave (PaO_2/FiO_2 menor a 100). Si no hay disponible PaO_2 (tomado por gases), usar $SatO_2$
Sepsis	Disfunción orgánica con cambios agudos en la escala SOFA mayor 2 puntos. También puede usarse q*SOFA* con 2 de 3 de las siguientes: Glasgow 13 o menor, presión arterial sistólica menor a 100 mmHg y frecuencia respiratoria mayor a 22 por minuto
Choque séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM > 65 mmHg y lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia

FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; RX: rayos X; PaO_2: presión arterial de oxígeno; PAM: presión arterial media; $SatO_2$: saturación de oxígeno.
Adaptado de la referencia 19.

el paciente está en periodo de incubación o al inicio de los síntomas.[19] El lavado broncoalveolar tiene mayor sensibilidad (93%), seguido de esputo (72%), aspirado nasal (63%) y biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio (46%).[21] Si las pruebas iniciales son negativas, pero persiste la sospecha, se recomienda volver a tomar muestras a las 72 horas (según disponibilidad).[19] La precisión y los valores predictivos de las pruebas de SARS-CoV-2 no se han evaluado. La tomografía es de ayuda diagnóstica en los pacientes con alta sospecha y RT-PCR inicialmente negativa.[22]

En pacientes con factores de riesgo se recomienda solicitar los siguientes estudios de extensión para evaluar la gravedad: LDH, hemograma, función hepática y renal, troponina, dímero D, electrocardiograma y gases arteriales. En los casos críticos con falla ventilatoria se recomienda hacer hemocultivos y FilmArray®.[19]

Estudios de imagen

La Asociación Colombiana de Radiología recomienda hacer radiografía de tórax portátil en los pacientes con sospecha de neumonía (COVID-19), en un área aislada para disminuir el riesgo de contagio en el entorno intrahospitalario.[17] La tomografía (TC) tiene mejor sensibilidad, pero no es específica para COVID-19.[22] Las indicaciones para realizar TC incluyen: pacientes con sospecha clínica de neumonía y radiografía de tórax normal, alteraciones radiológicas inespecíficas o sospecha de diagnósticos alternos.[18]

El patrón clásico de COVID-19 en la tomografía descrito en la bibliografía son opacidades en vidrio esmerilado múltiples, bilaterales, de distribución periférica y con predominio de lóbulos inferiores, con existencia o no de patrón en empedrado, broncograma aéreo, patrón peri lobular (signo del halo reverso).[18]

¿En quién sospechar coronavirus?

Se define caso sospechoso de infección por COVID-19 de acuerdo con los criterios descritos en el **Cuadro 2**.

Caso probable se define como una persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomático asociado con una prueba rápida positiva o

Cuadro 2. Definición de la Asociación Colombiana de Infectología de caso sospechoso de acuerdo con la manifestación clínica

Población sintomática	Población asintomática
Persona con síntomas respiratorios agudos (dos o más de los siguientes: tos, dificultad respiratoria, odinofagia, fatiga/adinamia) con existencia o no de fiebre mayor o igual a 38ºC, asociada con: 1. Contacto con alguna persona que tenga sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 o que resida o haya viajado a un área con casos terciarios de infección en los 14 días previos al inicio de los síntomas 2. Imágenes pulmonares con vidrio esmerilado periférico o consolidaciones bilaterales 3. Persistencia de los síntomas respiratorios o su empeoramiento al día 8 desde su aparición	Persona asintomática que ha tenido contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19 en los últimos 14 días

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave: COVID-19: nuevo coronavirus 2019.
Adaptado de la referencia 19.

reacción en cadena de polimerasa (PCR) no concluyente para la identificación de COVID-19.

Caso confirmado es toda persona con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas.[19]

La serología para COVID-19 es una opción como tamizaje, con capacidad de evaluar una respuesta inmunitaria activa contra el virus. Los anticuerpos IgM específicos contra SARS-CoV-2 se vuelven detectables cinco días después del inicio de los síntomas.[23]

Tratamiento

El manejo de infecciones leves debe ser en el hogar con insistencia en el lavado frecuente de manos, uso de tapabocas, no contacto cercano con otras personas y la vigilancia del deterioro clínico, lo que debe impulsar la hospitalización.[19] Un caso confirmado se considera recuperado si cumple con alivio de los síntomas y tiene dos muestras de RT-PCR para COVID-19 negativas consecutivas separadas en 24 horas.[19]

Algunos medicamentos se han descrito en estudios de observación o se han prescrito anecdóticamente con base en evidencia *in vitro* o extrapolada. Es importante reconocer que no hay datos controlados que respalden la administración de ninguno de estos agentes.[24]

Cloroquina e hidroxicloroquina

Fármacos antimaláricos y antiinflamatorios indicados en artritis reumatoide y lupus eritematoso.[19] Estudios observacionales han mencionado que pueden tener actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2. La hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina y tiene mejor perfil de seguridad.[25] La posibilidad de prolongación del QTc y otros efectos adversos debe alertar al clínico.[26]

Un pequeño estudio francés sin distribución al azar (disponible como impresión previa) concluyó que la hidroxicloroquina más azitromicina se asoció con carga viral del 100% indetectable. Sin embargo, el diseño del estudio es de baja calidad, sin distribución al azar, observacional, seis pacientes se perdieron durante el seguimiento en el grupo de hidroxicloroquina, además, no se informaron desenlaces clínicos.[27] Posteriormente, un estudio observacional recientemente publicado en la revista *The Lancet* por Mehra y colaboradores de 90,032 pacientes no encontró beneficio en el tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina y sí aumento en la frecuencia de arritmias ventricula-

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4336

res y menor supervivencia hospitalaria.[28] Debido a esto, la OMS y la Asociación Colombiana de Infectología decidió retirarlo de sus recomendaciones y parar los ensayos clínicos que estaban en proceso.

Lopinavir-ritonavir

Inhibidor de proteasa combinado que se ha prescrito principalmente para tratar la infección por VIH y en estudios observacionales tiene actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2.[21] Un ensayo clínico con distribución al azar de pacientes con COVID-19 donde se evaluó esta combinación, publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, no mostró diferencias en el tiempo hasta la mejoría clínica o la mortalidad a 28 días, tampoco hubo beneficios ni efectos antivirales *versus* terapia estándar.[29]

Se ha descrito el uso compasivo de remdesevir, tocilizumab, interferón y plasma, sin datos aún.[30]

¿En qué pacientes tienen evidencia los esteroides?

Los esteroides están indicados en caso de ventilación mecánica con COVID-19 y SDRA y choque resistente, extrapolado de los estudios de choque séptico con evidencia de baja calidad.[20]

¿Cuándo iniciar ventilación mecánica?

Los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, manifestada por disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio o uso de musculatura accesoria o movimiento paradojal, taquipnea mayor de 30, o $PaFiO_2$ menor de 200, pH menor de 7.35 con $PaCO_2$ mayor de 45 requieren ventilación mecánica invasiva.[19]

- La intubación orotraqueal debe realizarla la persona más capacitada, con todos los equipos de protección personal (**Cuadro 3**), usando un sistema de succión cerrada y un filtro de alta eficiencia en el tubo y el circuito del ventilador. Se debe preoxigenar al paciente sin dar presión positiva con ambú por el riesgo de aerolización. Una vez que el paciente esté inducido y relajado, se debe insuflar rápidamente el neumotaponador, posteriormente se conecta al ventilador para iniciarlo de manera asisto-controlada con estrategia de ventilación de protección pulmonar:[19,20]
- Volumen corriente: 6 cc/kg de peso (garantizando una presión de meseta < 30).
- Frecuencia respiratoria inicial de 14 por minuto (mantener una $PaCO_2$ < 65 mmHg y pH > 7.25).
- Relación inspiración:espiración de 1:2.
- PEEP de 5-10 y se ajustará de acuerdo con oxigenación, distensibilidad y hemodinamia.
- FiO_2 inicial de 60-100% para buscar $SatO_2$ entre 88-96%.

Si la PaO_2/FiO_2 es menor a 150 a pesar de alta FiO_2 y PEEP, se recomienda pronar al paciente por al menos 16 horas al día.[24] En último lugar, si no se logran las metas de oxigenación y ventilación, está indicada la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), una terapia bastante costosa y poco disponible en nuestro país, siguiendo los siguientes criterios:[19,20]

- Hipoxemia severa: $PaFiO_2$< 50 con FiO_2 > 0.9 durante 3 horas o $PaFiO_2$ < 80 con FiO_2 > 0.9 durante 6 horas. Hipercapnia severa: $PaCO_2$ > 80 mmHg o pH < 7.25 y $PaCO_2$ > 60 mmHg durante > 6 horas.
- Pacientes recuperables.

Cuadro 3. Recomendaciones de uso de equipo de protección personal según escenario

	Entidad	Higiene de manos	Bata	Mascarilla médica	N95	Gafas de protección o protección facial	Guantes limpios	Gorro
Uso de equipo de protección personal en el cuidado de paciente sospechoso o confirmado de COVID-19 sin PGA	OMS	X	X	X	-	X	X	-
	CDC	X	X	X	-	X	X	Opcional
	INS o ACIN	X	X	-	X	X	X	Opcional
Uso de equipo de protección personal en el cuidado de paciente sospechoso o confirmado de COVID-19 con PGA	OMS	X	X	-	X	X	X	-
	CDC	X	X	-	X	X	X	Opcional
	INS o ACIN	X	X	-	X	X	X	Opcional
Triaje	OMS	X	-	X	-	-	-	-
	CDC	X	-	X	-	-	-	-
	INS o ACIN	X	-	X	-	-	-	-

OMS: Organización Mundial de la Salud: CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; INS: Instituto Nacional de Salud; ACIN: Asociación Colombiana de Infectología; PGA: procedimientos generadores de aerosoles: ventilación con presión positiva (BIPAP y CPAP), entubación endotraqueal, succión de vías aéreas, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, traqueostomía, fisioterapia torácica, tratamiento con nebulizadores, inducción de esputo, broncoscopia y pujo en el trabajo de parto. * 5 momentos.
Adaptado de la referencia 19.

CONCLUSIONES

El nuevo COVID-19 se ha catalogado como emergencia en salud pública de importancia internacional (ESPII) y rápida diseminación. Se han identificado casos en todos los continentes y el 6 de marzo se confirmó el primer caso en Colombia. Actualmente hay más de 382 ensayos clínicos en curso que prueban tratamientos contra COVID-19. Plausibilidad biológica no significa evidencia clínica, por lo que no hay certeza clínica que permita recomendar la administración de los medicamentos actuales descritos.

REFERENCIAS

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol [Internet] 2020; 92(4): 418-23. https://doi.org/10.1002/jmv.25681
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus–infected pneumonia. N Engl J Med [Internet] 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316
3. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
4. Novel Coronavirus -COVID-2019- geographic distribution in the Americas [Internet]. https://who.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2203b04c3a5f486685a15482a0d97a87&extent=-20656313.6818%2C-3596894.4332%2C1611932.8945%2C7390469.7606%2C102100&site=paho
5. CDC. International Locations with Confirmed COVID-19 Cases [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/world-map.html
6. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. https://coronavirus.jhu.edu/

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4336

7. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet [Internet]. 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med [Internet]. 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA [Internet]. 2020. https://doi:10.1001/jama.2020.2565
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [Internet] 2020; 579(7798): 270-3. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
12. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2020; 7(6): 439-50. https://doi.org/10.1038/nrmicro2147
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet] 2020; 395(10223): 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020. https://doi:10.1001/jama.2020.4683
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223): 507-13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
16. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. JAMA 2020; 319(7): 698-710. https://doi:10.1001/jama.2017.21907
17. Aldana N, Arias L, Bayona J, Carrillo J, Pinzón B, et al. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Radiología para el transporte, realización de estudios, aislamiento de equipos, medidas de seguridad del personal e interpretación de imágenes diagnósticas durante la pandemia por el COVID-19. 2020. https://mcusercontent.com/4f6e5a780e91bad256d5ee2de/files/837768ba-4d4b-4039-8b2f-fec3ea614b82/Recomendaciones_Generales_ACR_COVID_19_marzo_23.01.pdf
18. UPDATED BSTI COVID-19 Guidance for the Reporting Radiologist | The British Society of Thoracic Imaging [Internet]. 2020. https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20
19. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infectio [Internet] 2020; 24(3): 1-102. http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851
20. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020. https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf
21. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA [Internet] 2020. https://doi:10.1001/jama.2020.3786
22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. Radiology [Internet] 2020; 200343. https://doi:10.1148/radiol.2020200343
23. COVID-19 Rapid Test [Internet]. 2020. https://www.biopanda.co.uk/php/products/rapid/infectious_diseases/covid19.php
24. Coronavirus, COVID-19, SARS [Internet]. Sanford Web Edition. https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus
25. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020; 105932. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
26. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis https://doi:10.1093/cid/ciaa237/5801998
27. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International J Antimicrob Agents 2020; 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
28. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020; S0140673620311806. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
29. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282
30. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother 2020. https://DOI:10.1128/AAC.00399-20

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 550-556.

Hipotensión arterial sistémica "esencial"

"Essencial" systemic arterial hypotension.

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

La hipotensión arterial sistémica esencial ha sido relegada por su contraparte, la hipertensión arterial sistémica, al grado de que, en algunos textos clásicos y en ciertos contemporáneos de cardiología, ni siquiera se le tome en cuenta. Se realiza una revisión acerca de aquella condición crónica, continua o persistente, aguda o paroxística, descrita en los libros de semiología y en algunos textos de cardiología como causante de síntomas, sin una definición consensada y sin guías terapéuticas específicas, que, sin embargo, afecta a algunos enfermos y merece, por tanto, tenerse en cuenta.

PALABRAS CLAVE: Hipotensión; presión arterial; cardiología.

Abstract

The essential systemic arterial hypotension has been relegated by its counterpart, the systemic arterial hypertension, that in some classic texts, and in some contemporary cardiology, it is not even taken into account. A review is made about that chronic condition, continuous or persistent, acute or paroxysmal, described in semiology books and in some cardiology texts as causing symptoms, without a consensus definition and without specific therapeutic guidelines, which, however, affects some patients, and therefore deserves be taken into account.

KEYWORDS: Hypotension; Arterial pressure; Cardiology.

Medicina Interna, Querétaro, México.

Recibido: 15 de octubre 2019
Aceptado: 24 de febrero 2020

Correspondencia
Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como
Murillo-Godínez G. Hipotensión arterial sistémica "esencial". Med Int Méx. 2020; 36 (4): 550-556.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3597

"El problema de la hipotensión arterial sistémica es de mucha menor importancia clinicopráctica que su contraparte y por este motivo sabemos menos de su fisiopatología… la investigación en este campo no ha progresado tanto" (adaptado de la referencia 15)

ANTECEDENTES

La alta prevalencia de la hipertensión arterial sistémica y sus implicaciones como factor mayor de riesgo coronario han hecho que se haya relegado a su contraparte, la hipotensión arterial sistémica esencial, al grado de que en algunos textos clásicos[1] y en ciertos contemporáneos[2-5] de cardiología ni siquiera se le tome en cuenta; no se hace aquí referencia a la hipotensión arterial sistémica aguda secundaria a eventos como durante el esfuerzo en una prueba de esfuerzo[54] o a la caída de la presión arterial sistémica al adoptar la bipedestación o posición erguida, llamada hipotensión ortostática o postural[7] con taquicardia secundaria, o después de la infusión extensa de nicardipina,[2,10] o debida a otras cardiopatías, como: taponamiento cardiaco por derrame pericárdico, infarto miocárdico, embolia pulmonar, insuficiencia cardiaca; arritmias cardiacas, como síndrome de Stokes-Adams, taquicardias ventriculares; aneurismas disecantes,[3,6,34] o situaciones como colapso operatorio, traumático, conmocional, o volémico[a], o la anestesia intrarraquídea[b],[6,10,17] o la hipotensión arterial posprandial reportada en ancianos,[21,53] o a la que puede ocurrir durante la hemodiálisis,[22] sino a aquella condición crónica, continua o persistente, aguda o paroxística,[9] descrita en los libros de semiología[6,7,11,12] y en algunos textos de cardiología[8,9] como causante de síntomas, sin una definición consensada y sin guías terapéuticas específicas, que, sin embargo, afecta a algunos enfermos y, por tanto, merece tenerse en cuenta.

Definición

No hay un acuerdo generalizado sobre qué cifras deben considerarse anormales indicativas de hipotensión arterial sistémica[c]: para algunos, las cifras varían entre 60-90/40-70 mmHg,[6] otros solo hacen referencia a la presión sistólica y dicen que se considera dato de esta enfermedad cuando es menor de 90 mmHg,[7,26,27,38] de 100 mmHg,[30,43,47] o de 110 mmHg,[11,39d] o cuando la sistólica es de 75-100 mmHg.[14,16] Otros más dicen que las cifras deben ser menores de 100/50 mm[8] de 100/60 mmHg[9,20] o de 120/70-80.[44] Hay quien recomienda usar mejor como parámetro diagnóstico la presión arterial media (PAM)[e] menor de 60 mmHg.[27]

Historia

Esta enfermedad fue primeramente descrita por Ferranini a finales del siglo XIX, quien consideró que la hipotonía de los vasos predisponía a la arterioesclerosis. En 1904 Max Herz describió un cuadro clínico caracterizado por hipotonía y bradicardia, con el nombre de bradicardia hipotónica.[24] Alfredo Martinet, en Francia, describió el síndrome hiposfíxico, que correspondía a las descripciones anteriores.[25] Godmann, en 1904, hizo la descripción de la que llamaba hipotensión arterial habitual.[24]

[a] Otras causas también pueden ser: desplazamiento mediastínico, por colapso pulmonar secundario a neumotórax o por derrame pleural, síncope vasovagal, infarto entérico, reacciones transfusionales o anafilácticas, sepsis, dilatación gástrica aguda.[34]

[b] En la profilaxis de esta eventualidad, se han prescrito efedrina,[17,35,36], hidroxietilalmidón y fenilefrina.[35,36]

[c] En forma poco precisa, en adultos, hipotensión es: < 100-105 mmHg de presión sistólica.[42]

[d] Esta cifra no en el caso de hipotensión esencial, sino postraumática.[39]

[e] PAM = presión sistólica (PS) + presión diastólica (PD) X 2/3 o PD + PS – PD/3.

Epidemiología

La hipotensión arterial sistémica es más frecuente en ciertas poblaciones, como entre los chinos y los filipinos.[10,16,18]

Fisiopatología

Los barorreceptores, los receptores de volumen, los quimiorreceptores y los receptores del dolor ayudan a mantener una presión arterial adecuada ante distintos tipos de estrés hemodinámico. Sin embargo, cuando existen ciertos tipos de anomalías cardiovasculares, estos mecanismos pueden ser insuficientes para regular la presión arterial adecuadamente, en este caso, el individuo afecto sufre hipotensión transitoria o sostenida.[55] La hipotensión arterial sistémica puede deberse a disfunción del arco reflejo nervioso en cualquiera de sus niveles: las vías aferentes, incluidos los barorreceptores, los centros vasomotores centrales, las vías nerviosas eferentes de la corteza o de la médula espinal, los nervios periféricos simpáticos y parasimpáticos y los efectores mecánicos que evitan la acumulación de sangre venosa en las venas periféricas;[7] todo lo anterior ocasionaría un tono arteriolar (vasomotor) disminuido,[8] bajo gasto cardiaco[8,14] o un reflujo venoso insuficiente.[20] Puede haber hiperproducción de acetilcolina o de histamina.[15,29,41]

Enfermedades relacionadas

Varias enfermedades pueden tener entre sus manifestaciones a la hipotensión arterial sistémica, por ejemplo: las enfermedades infecciosas,[9] especialmente las acompañadas de astenia, como: la tuberculosis, la fiebre tifoidea, el paludismo, la sífilis, o la anemia perniciosa.[6,10] Enfermedades cardiovasculares,[7] como: la estenosis mitral,[6,7] sobre todo, la apretada (área < 1 cm^2),[8] la estenosis aórtica,[6,7] la congénita, fundamentalmente, que por lo general cursa con presión de 95/75 mmHg,[8] estenosis pulmonar, mixoma auricular, pericarditis constrictiva, tetralogía de Fallot, síndrome de Eisenmenger, miocardiopatías,[7] fístulas arteriovenosas.[12] Las enfermedades que llevan a la extenuación, como cáncer y supuraciones crónicas[6] y la desnutrición acentuada.[7] La insuficiencia suprarrenal crónica (enfermedad o síndrome de Adisson), en donde hay presiones sistólicas de 60-80 mmHg[6,7,9,10] o supresión de ingesta prolongada de corticoesteroides.[7] Otras endocrinopatías pueden ser: insuficiencia prehipofisiaria (enfermedad de Simmond),15 hipotiroidismo7 o acromegalia.[45] Neumopatías como el enfisema o la fibrosis pulmonar.[7] El síndrome de malabsorción[40] o la cirrosis atrófica.[44] La disfunción o insuficiencia autónoma asociada con la enfermedad de Parkinson, por lesión de los nervios autónomos secundaria a diabetes o amiloidosis, hiperactividad vasovagal, hipersensibilidad del seno carotídeo.[55]

Puede haber también ingestión subrepticia o terapéutica de antihipertensivos (vasodilatadores, antagonistas adrenérgicos, diuréticos), analgésicos, sedantes (barbitúricos, opioides), fenotiazinas, vincristina, quinidina y otros medicamentos que tengan efectos cronotrópicos negativos,[7,9,48] alcohol.[55]

Mención aparte merece la hipotensión arterial sistémica transitoria, como la que se manifiesta en la mujer gestante no complicada; sistemáticamente durante el embarazo disminuyen las resistencias vasculares y se produce vasodilatación periférica; la presión arterial sistólica disminuye levemente, existiendo mayor disminución en la presión diastólica. El menor nivel se registra en el segundo trimestre del embarazo y después aumenta, pero permanecerá por debajo de los valores previos al embarazo. Las determinaciones de la presión sanguínea pueden afectarse por la posición corporal materna; la hipotensión se produce más frecuentemente

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3597

cuando la gestante está en decúbito supino durante el tercer trimestre. La hipotensión es secundaria a la oclusión de la vena cava inferior, con la consecuente disminución del retorno venoso. La sangre de las extremidades inferiores tiende a la estasis al final del embarazo (excepto cuando la mujer adopta el decúbito lateral) como resultado de la oclusión de las venas pélvicas y cava inferior por parte de un útero agrandado.[13]

Asimismo, comparativamente con los adultos, en las edades pediátricas la presión arterial sistémica normal es más baja: en el recién nacido, 50-80/40-60 mmHg; 80/50 mmHg al mes; en el niño, 90-100/60-70 mmHg; en el púber, 110-120/70-80 mmHg;[1,47] incluso, se utiliza la fórmula de Gallavardin para predecir la presión normal: a partir del primer mes de vida hay un ascenso, promedio, de 10 mmHg cada 5 años, es decir, que la presión sistólica normal sería de 80 mmHg al año, 90 mmHg a los 5 años, 100 mmHg a los 10 años, 110 mmHg a los 15 años y 120 mmHg a los 20 años.[1]

También hay algunas enfermedades genéticas, que entre los datos de su cuadro clínico, está la hipotensión arterial sistémica, como: los síndromes de Gitelman (MIM 263,800) y de Bartter,[32] el pseudoaldosteronismo tipo 1 (MIM 177,735 y 264,530), las deficiencias de aldosterona sintetasa y de dopamina β hidroxilasa.[33]

Cuadro clínico

Los enfermos sin evidencia de alguna enfermedad agregada, suelen ser mujeres adolescentes o jóvenes, aprensivas (nerviosas, susceptibles), o deprimidas, de constitución delicada (tipo asténico), que hacen poco ejercicio, con manos sudorosas y frías, que sufren desvanecimientos (lipotimias), con gran astenia, lasitud, mareo o vértigo, cefalea occipital, acúfeno, visión borrosa,[7,9,12,16,29,44] fatiga persistente, psicastenia, palidez tegumentaria, bajo metabolismo basal, adinamia, cansancio fácil, físico y mental, hipersomnia y estreñimiento.[8-10,15,19,29] También puede ocurrir en el climaterio o en la pubertad precoz.[45]

En invierno o con el frío, hay estasis sanguínea con lentitud circulatoria, color rojo violáceo de los dedos, sobre todo, y de las partes más cercanas a la raíz de los miembros.[8]

El pulso es pequeño (pulso *parvus*), de amplitud disminuida y lenta, con expansión lenta de la arteria que se palpa (pulso *tardus*).[8] Suele haber bradicardia.[15]

Se consideraba clásico en el caso de la insuficiencia suprarrenal aguda, el fenómeno de la línea blanca[f], descrito por Sergent, en 1904.[29,44]

Estudios paraclínicos

En la radiografía de tórax suele apreciarse disminución de los diámetros transversales del corazón (corazón en gota).[10,15,29] Hay linfocitosis relativa con leucopenia,[15,16,20] tendencia a la hipoglucemia y a la hipercalemia,[15,29] hiperfosfaturia[43] y puede haber albuminuria y oliguria.[44]

Tratamiento

Se recomienda, si no hay alguna enfermedad añadida, el ejercicio físico al aire libre,[8,16,30] uso de medias elásticas para impedir que la sangre se almacene en las venas de las piernas en la posición erecta.[55] Pueden prescribirse como

[f] Fenómeno consistente en la aparición, al cabo de 30 segundos aproximadamente, de una raya blanca en la piel cuando se le acaba de rozar con el dedo, alcanzando su máximo al cabo de un minuto, conservándose por 2-3 minutos; la ligera excitación de la piel producida por la presión del dedo provoca una vasoconstricción localizada, contrastando con la vasodilatación general, siendo la inversa de la llamada raya meníngea, descrita por Trousseau, en el caso de la meningitis.[44; II:1202 y I:349]

sintomáticos[8]: el sulfato de efedrina, 50 mg por vía parenteral, en la mañana[10,14] o el clorhidrato de norfenilefrina (A.S. Cor®), 10 mg cada 8 horas, por vía oral, o el clorhidrato de etilefrina (Effortil®, Effortil PL®), 6.5-12.5 mg cada 8 horas, por vías oral o parenteral.

Pronóstico

La hipotensión arterial sistémica esencial es garantía de longevidad porque no progresa y no tiene complicaciones;[7,9,15] si se asocia con alguna de las enfermedades mencionadas, el pronóstico se modificará en relación correspondiente con la enfermedad acompañante.[10] Pero, aun en el caso de que no disminuye la cantidad, sí afecta la calidad de vida del enfermo.[31]

Epílogo

La hipotensión arterial sistémica esencial también se ha llamado: hipotensión constitucional, hipotonía esencial, complejo sintomático hipotónico[20,47] y angiohipotonía constitucional o idiopática;[47] y, de forma similar a la clasificada como hipertensión sistólica aislada, también se describían lo que ahora llamaríamos hipotensión sistólica aislada e hipotensión diastólica aislada (hipotensión puramente maximal e hipotensión puramente minimal, en el lenguaje antiguo, respectivamente),[29] pero, aunque los términos señalados han caído en desuso, no ha habido avances terapéuticos importantes, porque el problema, por ser infrecuente, carece de interés y, como señalamos, ni siquiera se incluye en los textos clásicos de cardiología.[49-52] Incluso, ayer y hoy, junto con otras enfermedades, como: la prehipertensión, la fatiga crónica, la fibromialgia, el déficit de atención, el síndrome posprandial idiopático, la colitis nerviosa, la discinesia biliar, la andropausia, se cuestiona su misma existencia como entidad nosológica.[23,30] Ante el parcial desinterés de la medicina convencional por el problema, la llamada medicina alternativa ha ocupado parte de la terapéutica por medio de la manipulación craneosacra, efectuada por los osteópatas.[37]

Frente a la hipertensión arterial es natural considerar la hipotensión... Este estudio no deja de tener interés, pero no podría tener la amplitud [del de la hipertensión], ora porque el espacio, habitualmente ofrecido al juego de bajas presiones, difiere por su estrechez del campo libre en que se mueve una elevación casi infinita [de la presión], ora porque la hipotensión aparece generalmente como un síntoma secundario, provocado por una causa evidente o borrada en el curso de enfermedades graves, y entonces su presencia no es de admirar, ni tampoco una gran enseñanza; ora porque, finalmente, como síntoma aislado o predominante, falta mucho, según nosotros, para que se le pueda atribuir una significación precisa y sobre todo inferir de ella eventualidades temibles

Carlos Laubry, 1931[29]

[8] Anteriormente se usó: calcio (resorpta cálcica o gluconato cálcico), cafeína, teobromina, estricnina, arsénico (Optarson®), glicocola, para-oxifenil-metilamino-etanol-fenol (Simpatol®, Synephrin®, Simpadren®); extractos de: hipófisis, tiroides, gónadas, suprarrenales; foledrina (Veritol®, Paredrinol®, Pulsotyl®), cardiazol, nicetamida (Coramina®), quina, fósforo (hipofosfito de sosa, ácido fosfórico, fitina, Recresal®), adrenalina, efetonina, benzedrina, Veriazol®, pervitina,[14,16,29,30,43,46] atropina (belladona), tónico Roche®.[28,29]

REFERENCIAS

1. Chávez RI. Cardiología. México: Editorial Médica Panamericana; 1993: *passim*
2. Saturno CG. Cardiología. México: El Manual Moderno; 2017: *passim*
3. Guadalajara BJF. Cardiología. México: Méndez Editores; 2018: *passim*
4. Ruesga ZEA, Saturno CG. Cardiología. México: El Manual Moderno; 2011.
5. Restrepo MG, Wyss QF, Sosa LA, de Melo BM, Baranchuk A. Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Interamericana de Cardiología-Distribuna Editorial; 2019.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3597

6. Cossio P. Aparato Circulatorio. Esfigmomanometría. Presión venosa. Oscilometría. Tiempo de circulación de la sangre. Hipotensión. En: Padilla T, Cossio P. Buenos Aires: Biblioteca de Semiología. Librería El Ateneo; 1949: 300-301.
7. Jinich H, Lifshitz A, García MJA, Ramiro HM. Hipotensión arterial. En: Jinich H, editor. Síntomas y signos cardinales de las enfermedades. México: El Manual Moderno; 2017: 164-165.
8. Espino VJ. Métodos instrumentales de exploración cardiológica. Hipotensión arterial. En: Méndez-Oteo F, editor. Introducción a la Cardiología. México: 1974: 133-134.
9. Férez SSM, Skromne KD. Guías en el estudio clínico del cardiópata. Hipotensión arterial "esencial". En: Vargas BJ, editor. Tratado de Cardiología. México: Sociedad Mexicana de Cardiología-Intersistemas; 2006: 60.
10. Enciclopedia Manual de Ciencias Médicas. 1. Medicina general. Toxicología. Semiología metodizada: 429 (ítem: hipotensión arterial). México: Compañía Editorial Acle; 1945.
11. Suárez LD. Examen físico del aparato cardiovascular. Presión arterial. Valores disminuidos de la presión arterial. En: Argente HA, Álvarez ME. Semiología médica. Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza basada en el paciente. México: Editorial Médica Panamericana; 2013: 357.
12. Sodeman WA. Exploración del corazón. Presión sanguínea. Hipotensión. En: Pullen RL, editor. Diagnóstico clínico. Diagnóstico físico aplicado. Barcelona: Salvat Editores; 1948: 360.
13. Seidel HM, Dains EJ, Ball JW, Benedict GW. Vasos sanguíneos. Gestantes. En: Manual Mosby de Exploración Física. Madrid: Elsevier; 2003: 468.
14. Morawitz P. Enfermedades del aparato circulatorio. Enfermedades de los vasos. Hipotonía. En: Bergmann GV, Doerr R, Eppinger H, Hayer E, Hiller FR, Katsch G y col. Tratado de Patología Médica. Barcelona: Editorial Labor; 1936: 410-411.
15. Hoff F. Corazón y sistema vascular. Hipertonía e hipotonía. En: Patología General Clínica. Barcelona: Editorial Labor; 1955: 133-134.
16. Nonnenbruch WW. Enfermedades del aparato circulatorio. Hipotensión arterial. En: Assmann H, Beckmann K, Bergmann GV, Bohnenkamp H, Doerr R, Eppinger H y Cols. Tratado de Patología Médica. Barcelona: Editorial Labor; 1950: 509-510.
17. Barnes WA. Cirugía menor. Analgesia y anestesia. En: Cecil LR. Las especialidades en la práctica general. Barcelona: Salvat Editores; 1955: 2-4.
18. Bauer J. Sistema cardiovascular. Hipotensión. En: Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas. Análisis clínico y síntesis de síntomas y signos. México: Editorial Interamericana; 1951: 596-598.
19. Gavey CJ. Abnormally low blood-pressure. En: Douthwaite AH, editor. French's Index of differential diagnosis. Great Britain: John Wright & Sons Ltd., 1967: 117.
20. Hegglin R. Hipotensión. En: Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas, para médicos y estudiantes. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1966: 376-387.
21. Villavicencio-Chávez C, Miralles BR, González MP, Cervera AM. Hipotensión ortostática e hipotensión posprandial en pacientes ancianos con discapacidad y enfermedades crónicas: prevalencia y factores relacionados. Rev Esp Geriatr Gerontol 2009;44(1):12-18. doi:10.1016/j.regg.2008.07.003
22. Cuba de la Cruz M, Diéguez Y. Hipotensión arterial en hemodiálisis. Rev Nefrol 2007; 27(3): 387-388.
23. Lifshitz A. Los secretos ancestrales de la medicina. Med Int Mex 2019; 35(1): 1-4.
24. Jiménez DC. Hipotonía habitual. En: Lecciones de patología médica. Madrid: Editorial Científico-Médica; 1940: 886-892.
25. Martinet A. Hiposfixia. En: Terapéutica clínica. Madrid: Casa Editorial Bailly-Bailliere; 1935: 770.
26. Fattorusso V, Ritter O. Hipotensión arterial. En: Vademécum clínico del médico práctico, del síntoma la receta. Barcelona: El Ateneo; 1968: 602-603.
27. Gutiérrez JM, García-López FA, Arévalo-Serrano J, Rodríguez-García JL, Molina JD. Hipotensión arterial. En: Rodríguez GJL, Medicina Interna. Madrid: Marbán Libros; 2015: 228-240.
28. Strümpell AV, Seyfarth C. Presión sanguínea baja (hipotensión o hipotonía). En: Tratado de patología y terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos. Barcelona: Francisco Seix-Editor; 1935: 602.
29. Laubry C, Routier D, Walser J, Doumer E. Hipotensión arterial. En: Enríquez E, Laffitte A, Laubry C, Vicent C, editores. Tratado de Patología Interna. Barcelona: Salvat Editores; 1931: 837-854.
30. Barrera JA. Hipotensión arterial. En: Charny F. Clínica y terapéutica. Buenos Aires: Editorial Bibliográfica Argentina; 1959: 567-573.
31. Duschek S, Hoffmann A, Reyes del P GA. Affective impairment in chronic low blood pressure. J Psychosom Res 2017; 93: 23-40. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.12.008
32. Sartori M, Parotto E, Bonso E, Semplicini A, Palatini P, Pessina AC y col. Autonomic Nervous System function in chronic hypotension associated with Bartter and Gitelman syndromes. AJKD 2007; 49(2): 330-335. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.10.023
33. Greminger P, Schmid C. Hipotensión arterial sistémica. En: Siegenthaler W. Diagnóstico diferencial en medicina interna, de los síntomas al diagnóstico. México: El Manual Moderno; 2009: 748-757.
34. Robinson R, Stott R. El paciente hipotenso. En: Urgencias médicas. Diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Salvat Editores; 1979: 205-214.
35. Osseyran SF, Errando CL, Plaza LM, Díaz CO, García GN, de Andrés IJ. Prevención de la hipotensión arterial en cesá-

reas con anestesia subaracnoidea. Estudio prospectivo, aleatorizado comparativo entre hidroxietilalmidón 130/0,4 y efedrina. Rev Esp Anestesiol Reanim 2011;58(1):17-24

36. Alday ME, Palacio AF, del Rey de D P, Gilsanz RF. Efedrina frente a fenilefrina en bolo e infusión continua para prevención de la hipotensión arterial secundaria a la anestesia subaracnoidea en cesáreas. Estudio prospectivo, aleatorizado. Rev Esp Anestesiol Reanim 2011; 58(7): 412-416.
37. Strohecker J (Executive edit.). Craniosacral therapy. En: Alternative medicine. The definitive guide. Puyallup, WA: The Burton Goldberg Group-Future Medicine Publishing, Inc.; 1994: 153.
38. Rhee P. Shock, electrolitos y líquidos. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editores. Sabiston. Tratado de cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. Barcelona: Elsevier; 2013: 74.
39. Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, Blackburn L, Bugler EM, Cooke WH et al. Hypotension begins at 110 mmHg: redefining "hypotension" with data. J Trauma 2007; 63(2): 291-297. doi: 10.1097/TA.0b013e31809ed924
40. Tarazi RC, Gifford RW Jr. Presión arterial sistémica. Hipotensión crónica. En: Sodeman WA Jr., Sodeman WA, editores. Fisiopatología clínica. México: Nueva Editorial Interamericana; 1978: 191.
41. Romero E. Estudio clínico del hipocorticalismo. Hipotensión arterial. En: Patología general y fisiopatología. Madrid: Alhambra; 1970; 920.
42. Herold G. Hypotonie/Hypotone Kreislaufdysregulation. En: Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Herausgeber, Köln: Gerd Herold; 1998: 243-246.
43. Domarus AV, Farreras VP, Mazzei ES. Hipotensión arterial. Hipotonía. En: Medicina Interna, compendio práctico de patología médica. Barcelona: Manuel Marín y Cía., Editores; 1956: 324-326.
44. Collet FJ. Enfermedades del aparato circulatorio. Hipotensión arterial. En: Manual de patología interna. II (Aparato respiratorio, aparato circulatorio, enfermedades de la sangre, enfermedades infecciosas y parasitarias, enfermedades de la nutrición, trastornos de las secreciones internas, patología del gran simpático, intoxicaciones). Madrid: Espasa-Calpe; 1951; 393-394.
45. Del Castillo EB, Rospide P. Secreciones internas. Neurovegetativo. Glándulas de secreción interna. Examen de los diferentes aparatos o sistemas del organismo. Aparato circulatorio. En: Padilla T, Cossio P. Buenos Aires: Biblioteca de Semiología. Librería El Ateneo Editorial; 1946: 69.
46. Beretervide JJ, Cardini C, Landa CR, Michans JR. VI. Sistema neurovegetativo. Drogas simpaticomiméticas. En: Cardini C, Beretervide JJ. Biblioteca de terapéutica y clínica. Buenos Aires: Librería El Ateneo Editorial; 1948: 450-451.
47. García TS. Padecimientos arteriales periféricos. Hipotensión arterial. En: Semiología y patología cardiovasculares. México: Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana (UTEHA); 1948: 460-462.
48. McDonald TP, Stevens-Simon C. Abuso de substancias. Efectos fisiológicos del abuso de sustancias más comunes que alteran el estado de ánimo. En: Hay WW Jr., Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, editores. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. México: El Manual Moderno; 2004: 143.
49. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (dirs.). Tratado de medicina cardiovascular de la ESC. Sociedad Española de Cardiología-European Society of Cardiology (ESC). Madrid: Ars Médica; 2007.
50. Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thomson PD. Tratado de medicina cardiovascular. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2008.
51. Bayés de LA, López-Sendón J, Attie F, Alegría EE. Cardiología clínica. Barcelona: Masson; 2003.
52. Bertolasi CA, Barrero C, Gimeno G, Liniado G, Mauro V. Cardiología 2000. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1997.
53. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. Hypertension in special groups. Elderly. En: Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1997: 822-823.
54. Thomas GS, Ellestad MH. Electrocardiographic exercise testing. Other test parameters. Blood pressure response. En: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. Hurst's The Heart. New York: McGraw-Hill; 2017: 329.
55. Rhoades RA, Tanner GA. Sangre y fisiología cardiovascular. Regulación de la circulación. Fisiopatología: hipotensión. En: Fisiología médica. Barcelona: Masson-Little Brown and Co.; 1997: 380.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3597

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 557-561.

Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19

Immunity, inflammation and thrombosis. Trying to understand the infection due to COVID-19.

Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,[1] María Rodríguez-Armida,[2] Carlos Alejandro Nava-Santana[2]

Resumen

Desde el primer reporte de la enfermedad por SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 hasta el momento en que se declaró como pandemia en marzo de 2020, se ha generado mucha información acerca de los mecanismos de la enfermedad COVID-19, misma que tiene varios componentes, como el efecto citopático viral, la activación excesiva y sin regulación del sistema inmunológico y de vías de coagulación. Esto da como resultado eventos terminales de insuficiencia orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada. Con base en los reportes de grandes series de pacientes con la enfermedad se ha demostrado que ciertos biomarcadores (ferritina, dímero-D, IL-6, etc.) se correlacionan con la gravedad y desenlace de los pacientes. En este artículo se revisan los principales biomarcadores y los procesos fisiopatológicos implicados.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; biomarcadores; sistema inmunológico; trombosis.

Abstract

The disease caused by SARS-CoV-2 was first reported on December 2019 and ultimately declared as a pandemic in March 2020. Since then, there has been a lot of information released about the possible mechanisms associated with disease in COVID-19. Several components have been proposed, such as direct viral cytophatic injury, disregulated activation of the immune system and coagulation pathways. These events ultimately lead to multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Based on reports of large series of patients with the disease it has been shown that certain biomarkers (e.g. ferritin, D-dimer, IL-6, etc.) correlate with disease severity and outcomes. A review of the main biomarkers and their pathophysiology are reviewed in this article.

KEYWORDS: COVID-19; Biomarkers; Immune system; Thrombosis.

[1] Internista, profesor del curso de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.
[3] Internista, residente del curso de Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 7 de mayo 2020
Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Rodríguez-Weber FL, Rodríguez-Armida M, Nava-Santana CA. Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 557-561.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4248

ANTECEDENTES

No es raro que con el tiempo se disponga de información nueva respecto a cómo evaluar a los pacientes con infección por coronavirus en la pandemia de COVID-19, como sucede en diferentes enfermedades emergentes. En la serie hospitalaria de Wuhan de los primeros 99 pacientes ingresados, 31% requirieron cuidados intensivos. Más tarde, en otro reporte de 1099 casos en 532 hospitales en China, 15.7% tuvo neumonía grave, pero solo 5% fueron ingresados a terapia intensiva y 2.3% requirieron ventilación mecánica.[1,2] En México para el 4 de abril oficialmente había 6297 casos confirmados y 486 defunciones. En ese momento, con 64% de pacientes ambulatorios, 11.0% de pacientes hospitalizados estables, 20.4% de pacientes graves y 4.6% intubados. Sin tener números exactos, se estima que aproximadamente 30% de los pacientes hospitalizados requieren terapia intensiva. ¿De qué depende, entonces, que unos pacientes evolucionen de una forma u otra? ¿Existen parámetros de laboratorio que ayuden a identificar y dar seguimiento a los pacientes con mayor riesgo de deterioro?

Es un hecho que el sistema inmunitario, como en otras infecciones, juega un papel fundamental. Al entrar en contacto con el virus, se activan diversas vías inmunológicas con producción de moléculas pro y antiinflamatorias, con la subsecuente activación de vías de la coagulación y anticoagulación. La interacción de todas estas vías con las características propias de cada huésped (especialmente la edad y comorbilidades) genera diferentes manifestaciones clínicas y cursos de la enfermedad.

Por lo anterior, entender la fisiopatología subyacente, el comportamiento de algunos de estos procesos e identificar parámetros de laboratorio útiles para diferenciar y vigilar a pacientes en alto riesgo de deterioro son herramientas importantes para el manejo, seguimiento y tratamiento de pacientes con COVID-19.

SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para el ingreso a la célula. Este receptor se expresa predominantemente en las células epiteliales y vasculares pulmonares, aunque también se ha identificado en el hígado, el corazón y los riñones. La ACE-2 en el individuo sano se encarga de la modulación del sistema renina-angiotensina, mediante la transformación de angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos tienen efecto vasodilatador, antifibrótico, antiinflamatorio y facilitan la natriuresis, lo que al final reduce la presión arterial, contrarregulando de esta forma la acción de la angiotensina II.

En investigaciones realizadas en modelos animales se ha visto que la ausencia o regulación a la baja de expresión de ACE-2 origina mayor daño pulmonar y la sobreexpresión del ACE-2 protege frente al mismo. Situación contraria ocurre con la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que favorece el paso de angiotensina I a angiotensina II generando péptidos con efecto vasoconstrictor, efecto proinflamatorio y la retención de sodio, lo que explica su participación en la hipertensión arterial.[3-6]

En los casos graves de COVID-19 se han observado concentraciones elevadas de angiotensina II y esto se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio podría estar en relación con la inhibición de la ACE-2 por parte del virus,[7] situación que se observó en el brote producido por SARS en 2003.[8,9] Además, la afinidad de SARS-CoV-2 por ACE-2 es mucho mayor (10-20 veces más) que los otros coronavirus que anteriormente han causado epidemias.[10] Las observaciones clínicas indican que cuando la respuesta inmunitaria no controla de forma adecuada al virus, éste

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4248

se propagará de forma más agresiva y eficaz produciendo daño tisular pulmonar, activando macrófagos y granulocitos y conducirá a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, lo que se asocia con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) descrito en la infección por COVID-19. Esta "tormenta de citocinas" conlleva también a incremento en la permeabilidad vascular, interacción con factores de coagulación, desencadenando coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia orgánica múltiple (FOM).[7,10]

SARS-CoV-2 se considera un virus citopático, que no solo induce lesión de las células infectadas, sino también estimula su muerte, en particular a través de piroptosis, tipo especial de apoptosis que contribuye a la generación de una respuesta inflamatoria exagerada. Asimismo, después de la invasión celular por el virus, existe activación de la respuesta inmunitaria local y sistémica, con reclutamiento de macrófagos y monocitos y, con ello, mayor liberación de citocinas y finalmente activación de linfocitos T y B. La infiltración de linfocitos en los pulmones y diversos órganos puede ser parte de la explicación de la linfopenia observada en algunas series, hasta de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

A través del reconocimiento por parte de las células epiteliales y macrófagos pulmonares de los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) y patrones moleculares asociados con daño (DAMPs), se genera mayor producción de citocinas proinflamatorias, en particular IL-6, INF-g, CXCL-10, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), entre otras y menor producción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10. Existe, de igual, manera secreción de proteasas y especies reactivas de oxígeno (ROS), que contribuyen no solo a daño pulmonar local, sino a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada que lleva a choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple.[11,12]

Hace poco se describieron en las grandes series de pacientes afectados por COVID-19 algunos biomarcadores que se han vinculado con peores desenlaces, todos en relación con activación anormal o disregulada de las vías de inmunidad o coagulación que terminan por desencadenar las antes mencionadas coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple. Entre estos biomarcadores destacan ferritina, IL-6, dímero D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y creatin fosfocinasa.

En relación con la ferritina, es un reactante de fase aguda, entendiendo por reactante de fase aguda, proteínas o moléculas que en presencia de inflamación elevan su concentración en sangre 25% como mínimo.[13] La vía secretora detallada de la ferritina sérica no es completamente entendida, la ferritina sérica es baja en hierro, tiene dos subunidades, L y H. La única función de la L-ferritina establecida por estudios *in vitro* es la incorporación de hierro, pero recientemente se ha relacionado con un efecto estimulante en la proliferación celular, lo que sugiere que puede afectar algunas vías celulares no identificadas hasta el momento.[14] La H-ferritina tiene efectos inmunomoduladores, además de ser una proteína de fase aguda durante la infección sistémica posterior a su activación por el sistema inmunitario innato. Esta ferritina modula y retrasa la producción de anticuerpos por los linfocitos B, disminuye la fagocitosis y tiene acción en la regulación de la granulo y monocitopoyesis.[15] Los mecanismos por los que se produce esta inmunomodulación aún se desconocen, pero al parecer están relacionados con los procesos de señalización de receptores de H-ferritina en los linfocitos y con la disminución de la activación de CD2, que actúa como cofactor para la estimulación linfocitaria. En estudios más recientes se ha propuesto que la H-ferritina pudiese incluso

suprimir la respuesta inmunitaria por su capacidad de inducir citocinas antiinflamatorias, como IL-10 en los linfocitos, situación que puede estar en juego en la infección por COVID-10.[16]

Respecto a la activación del sistema procoagulante por encima del anticoagulante, existe evidencia reciente de daño multiorgánico por la formación de microtrombos y daño endotelial, misma que termina por activar la vía común de la coagulación y consecuente formación de trombina activa. No es de sorprender, entonces, que haya liberación de productos de degradación de fibrina y elevación de dímero-D en estos pacientes.

En cuanto a la relación del curso clínico o desenlaces con la elevación del dímero-D, existen algunas publicaciones en las que el valor del mismo se ha relacionado con mayor gravedad de los pacientes con COVID-19.[17] En una serie de 41 pacientes hospitalizados los valores de dímero-D mostraron elevación hasta cinco veces mayor en los pacientes que ingresaron a terapia intensiva en comparación con los que se mantuvieron en piso de hospitalización.[18] En otra serie de 183 pacientes se encontraron valores de dímero-D 3.5 veces mayores en los pacientes que fallecían a consecuencia de la enfermedad.[19] Datos de otra publicación en la que se revisaron variables clínicas relacionadas de 1099 pacientes en China con diagnóstico de COVID-19, se observó nuevamente que los pacientes más graves tenían cifras mayores de dímero-D, de notarse, además, que incluso los pacientes con cursos clínicos leves o no desfavorables tuvieron concentraciones del dímero-D por arriba de las cifras de referencia.[20]

DISCUSIÓN

Todos los días existe generación de conocimiento nuevo en relación con la pandemia por SARS-CoV-2. Se trata de una enfermedad que representa una batalla que necesita librarse en múltiples frentes. Es imperativo primero conocer y después encontrar formas de mitigar el daño tisular generado por la afección viral directa, la activación inmunológica, inflamatoria y la alteración en las vías de coagulación, que finalmente desencadenan la afección multiorgánica que se observa clínicamente en este grupo de pacientes.

La complejidad y variedad de los mecanismos de daño, entre los que describimos algunos aquí pero que seguramente no son los únicos implicados, explican con facilidad por qué ha sido tan difícil hasta el momento encontrar medidas terapéuticas que sean efectivas para todos los grupos de pacientes y más aún determinar en qué fase de la enfermedad se encuentran.

Se trata, finalmente, de la generación de un círculo vicioso, en el que la respuesta inmunológica excesiva con su consiguiente activación de la cascada de inflamación y el sistema de coagulación no logran ser reguladas de forma apropiada por el organismo, particularmente en las personas que tienen factores de riesgo (edad, sexo y comorbilidades), terminando por perpetuar el proceso y generar aún mayor afección orgánica, con amplificación de las señales (PAMPs y DAMPs).

Es difícil *encontrar una talla que le quede a todas las personas* en esta enfermedad, como en muchas otras, sin embargo, los biomarcadores se perfilan como parte fundamental del armamento diagnóstico para conocer el fenotipo y el momento de la enfermedad en el que se puede clasificar al paciente y así poder elegir el tratamiento apropiado.

De igual forma, conocer de antemano, con los biomarcadores descritos, qué pacientes tienen mayor riesgo de tener un curso desfavorable puede facilitar la atención prioritaria e implementar medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas e individualizadas de forma temprana.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4248

REFERENCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-513. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrairo CM, Chapellell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. Exp Physiol 2008; 93(5): 613-21. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040246.
4. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? Circ Res 2008; 103(11): 1197-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189068
5. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. Circ Heart Fail 2009; 2(5): 446-55. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124
6. Iami Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005; 436(7047): 112-6.
7. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Hang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-NCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020; 63(3): 364-74.
8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003; 426(6965): 450-4.
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005; 11(8): 875-9.
10. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
11. Moore JB, Junw CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020. doi: 10.1126/science.abb8925
12. Zirui Tay M, Men Poh Ch, Réina L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
13. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. Ann NY Acad Sci 2007; 1109: 385-400. doi: 10.1196/annals.1398.044
14. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway. Blood 2010; 116: 1574-1584. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815
15. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. H- and L-rich ferritins suppress antibody production, but not proliferation, of human B lymphocytes *in vitro*. Blood 1994; 83: 737-743.
16. Gray C, Franco A, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma derived heavy chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. Int J Cancer 2001; 92: 843-850. doi: 10.1002/ijc.1269
17. Lippi G, Favarolo EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. Thromb Haemost 2020. doi: 10.1055/s-0040-1709650
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Fan G, Xu J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18(4): 844-847. https://doi.org/10.1111/jth.14768
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 562-569.

Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber

Nutritional considerations in hospitalized patients with COVID-19 infection: what the clinician should know.

Gabino Cervantes-Guevara,[1,4] Enrique Cervantes-Pérez,[3,4] Lorena A Cervantes-Pérez,[5] Gabino Cervantes-Pérez,[1] Guillermo Alonso Cervantes-Cardona,[6] Sol Ramírez-Ochoa,[2] Martha C Martínez-Soto Holguín,[3] Josué Isaías Ruiz-Gallardo,[8] Gabriela Silva-González,[7] Felipe Rivas-Rivera,[6] Miguel Robledo-Valdez[3]

Resumen

La actual pandemia de SARS-CoV-2 representa un riesgo potencial para los pacientes y para los sistemas de salud en todo el mundo. Los pacientes con comorbilidades, adultos mayores y desnutridos reportan mayor mortalidad entre la población general. Estos pacientes tienen más comúnmente riesgo de desnutrición, lo que representa mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en sujetos con enfermedades agudas y crónicas. Además, están reportadas estancias intrahospitalarias prolongadas en pacientes con COVID-19 para su estabilización y éstas pueden empeorar directamente o incluso causar desnutrición, con pérdida de la función de la masa muscular y esquelética, lo que lleva a mala calidad de vida y morbilidad adicional. La prevención, diagnóstico y tratamiento de la desnutrición deben incluirse de manera rutinaria en el manejo de todos los pacientes con COVID-19. El propósito de esta revisión es resumir e identificar la evidencia actual en relación con el manejo nutricional. Asimismo, esta revisión se enfoca en los pacientes hospitalizados en áreas no críticas con comorbilidades y adultos mayores, que de manera independiente se asocian con desnutrición y, en consecuencia, tienen efecto negativo en la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; terapia nutricional; desnutrición.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic represents a potential threat to patients and healthcare systems worldwide. Patients with the worst outcomes and higher mortality are reported to include older adults, polymorbid individuals and malnourished people in general. These populations are all commonly associated with a high risk for malnutrition, representing a relevant risk factor for higher morbidity and mortality in patients with chronic and acute disease. In addition, prolonged hospital stays are reported to be required for COVID-19 patient stabilization, and longer acute setting stays may directly worsen or cause malnutrition, with severe loss of skeletal muscle mass and function, which may lead to poor quality of life and additional morbidity. The prevention, diagnosis and treatment of malnutrition should therefore be routinely included in the management of COVID-19 patients. The purpose of this review is to provide concise guidance for the nutritional management of COVID-19 patients based on the current literature. This review is focused on those in the non-ICU setting or with an older age and polymorbidity, which are independently associated with malnutrition and its negative impact on mortality.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Nutrition therapy; Malnutrition.

[1] Servicio de Gastroenterología.
[2] Servicio de Medicina Interna.
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.
[3] Departamento de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
[4] Departamento de Bienestar y Desarrollo Sustentable, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México.
[5] Unidad de Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.
[6] Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales.
[7] Departamento de Odontología para la Preservación de la Salud.
Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
[8] Departamento de Nefrología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 10 de mayo 2020
Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Enrique Cervantes Pérez
enrique.cervantes@academico.udg.mx

Este artículo debe citarse como
Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Pérez LA, Cervantes-Pérez G y col. Consideraciones nutricionales en pacientes hospitalizados con COVID-19: lo que el clínico debe saber. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 562-569.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4259

ANTECEDENTES

Varios casos de neumonía comunitaria causada por un nuevo virus, llamado síndrome respiratorio agudo severo asociado con coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), se reportaron inicialmente en Wuhan, China, a final del mes de diciembre de 2019. Desde entonces, se han reportado millones de casos en todo el mundo. Aunque se han hecho múltiples comparaciones con otras pandemias por coronavirus, el efecto de la actual pandemia se desconoce.

El propósito de esta revisión es resumir e identificar la evidencia actual acerca de la infección por SARS-CoV-2 y describir las intervenciones nutricionales posibles y potenciales en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en áreas no críticas.

Los coronavirus se propagan principalmente por aves y mamíferos. Las variedades genéticas más amplias infectan murciélagos; sin embargo, dos subtipos afectan al ser humano: los alfa y betacoronavirus. Entre los coronavirus tipo beta se incluyen el SARS-CoV, el síndrome respiratorio de Oriente Medio asociado con coronavirus (MERS-CoV) y la nueva variante de COVID-19, todos éstos son miembros de la familia *Coronaviridae* de la orden Nidovirales.

En la actualidad, no existe tratamiento avalado o vacuna alguna contra esta enfermedad. Debido a la ausencia de tratamiento específico, existe necesidad creciente de encontrar alternativas y soluciones potenciales para prevenir y controlar la infección y de esa manera, mejorar el pronóstico a corto y largo plazos.[1,2]

DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN

Los adultos mayores, las personas con comorbilidades y los pacientes con enfermedades agudas o crónicas tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Debe identificarse de manera temprana el riesgo nutricional y la existencia de desnutrición en todos los pacientes. Las escalas NRS-2002 (*Nutrition Risk Screening*-2002) y MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) se utilizan en pacientes hospitalizados o en enfermedades específicas para la evaluación del riesgo de nutricional. Otras herramientas son el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA), la Valoración Global Subjetiva y la escala NUTRIC (Nutrition Risk in Critically Ill) para pacientes críticos.[3,4]

Hace poco los criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) proponen dos pasos para el diagnóstico de la desnutrición, identificando primero a los pacientes en riesgo mediante escalas de evaluación (MUST, NRS-2002) y posteriormente determinando el grado de severidad de la desnutrición.[5] Debido a que los pacientes con riesgo de desnutrición tienen peor evolución clínica y mayor riesgo de mortalidad, estas consideraciones pueden ser válidas en pacientes hospitalizados con riesgo de infección por COVID-19.

El estado nutricional, la prevención y el tratamiento de la desnutrición constituyen la piedra angular para disminuir complicaciones en pacientes que pudieran infectarse en el futuro. Algunos síntomas gastrointestinales de SARS-CoV-2, que incluyen náusea, vómito y diarrea, pueden afectar la ingesta de alimentos y su absorción.[6,7]

MACRONUTRIMENTOS-REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Con base en la pandemia de la gripe española de los años 1918-19 que afectó de manera aguda a 30% de la población mundial y ocasionó 40 millones de muertes y más recientemente la pandemia de influenza AH1N1 en 2009, todos

estos estudios demostraron que la severidad de la enfermedad dependía de factores virales y del huésped. Algunos de éstos incluyen respuestas inmunitarias celulares y humorales, aspectos genéticos y también nutricionales. Un reto actual no solo es el cuidado de los pacientes con desnutrición, además, los pacientes obesos son un grupo poblacional vulnerable debido al creciente número de obesos en todo el mundo, porque se han descrito algunas respuestas virales relacionadas con células CD8+ T en estos pacientes.[8]

La consejería nutricional en pacientes infectados por SARS-CoV-2 puede realizarse usando dispositivos electrónicos siempre y cuando sea posible para minimizar la exposición del personal de salud. Los pacientes con riesgo nutricional deben recibir apoyo nutricional lo antes posible, con especial atención en el aumento de la ingesta proteica a través de suplementos orales.[8]

En relación con el cálculo de requerimientos, debe considerarse el uso de calorimetría indirecta de ser posible. Algunas otras alternativas son las ecuaciones de predicción de energía. Para los pacientes mayores de 65 años con comorbilidades se recomiendan 27 kcal/kg/día, mientras que en los severamente desnutridos con comorbilidades deben considerarse hasta 30 kcal/kg/día. Es importante alcanzar una meta de 30 kcal/kg de manera gradual cuando sea posible, para de esta manera evitar el síndrome de realimentación.[9,10]

Las necesidades proteicas se calculan en función de la edad, el estado nutricional, el nivel de actividad física, el estado de la enfermedad y la tolerancia. Los pacientes geriátricos deben recibir 1 g de proteína por kg de peso corporal/día y > 1 g por kg de peso corporal/día en pacientes con comorbilidades para prevenir la pérdida de peso corporal, la readmisión hospitalaria y reducir el riesgo de complicaciones.[9,10] En sujetos sin síndrome de dificultad respiratoria aguda se recomienda una relación de calorías no proteicas (grasas y carbohidratos) de 30:70, respectivamente. Los pacientes que no están en riesgo de desnutrición deben mantener un consumo adecuado de proteínas (1.5 g/kg/día) y calorías no proteicas (25-30 kcal/kg/día).[11]

MICRONUTRIMENTOS

Elementos traza

Los oligoelementos o elementos traza son fundamentales para el adecuado funcionamiento del organismo, siendo especialmente importantes en los estados de enfermedad. No hay recomendaciones específicas de cómo complementar oligoelementos durante infecciones asociadas con COVID-19; sin embargo, existe evidencia de los beneficios de estos minerales y su importancia en el adecuado funcionamiento del cuerpo que deben administrarse de manera complementaria en caso de deficiencia.[12]

Selenio

El selenio es un oligoelemento que interviene en las reacciones de oxidación-reducción de los mamíferos.[13] El estado nutricional del hospedero juega un papel muy importante en las enfermedades infecciosas. La deficiencia nutricional repercute no solo en la respuesta inmunitaria, sino en el virus por sí mismo. La deficiencia de selenio causa estrés oxidativo en el hospedero y puede alterar el genoma viral haciendo que un virus levemente patogénico pueda actuar de manera sumamente virulenta.[14] Esto se debe a que el selenio funciona como cofactor de un grupo de enzimas que junto con la vitamina E previenen la formación de radicales libres y el daño oxidativo de las células y los tejidos.[15]

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4259

Cinc

El cinc es un oligoelemento de la dieta que es importante para el mantenimiento y desarrollo del sistema inmunitario innato y adaptativo.[16] La deficiencia de cinc resulta en disfunción de la inmunidad humoral y celular, incrementando la susceptibilidad a infecciones.[17] Además, la combinación de cinc y peritiona en concentraciones bajas inhibe la replicación del SARS-CoV.[18] Por tanto, la complementación con cinc podría tener un efecto no solo en los síntomas relacionados con COVID-19, como la diarrea e infecciones de las vías respiratorias bajas, sino también en el virus mismo.

Hierro

El hierro es un elemento necesario para el huésped y para el patógeno. La deficiencia de hierro puede alterar la inmunidad del hospedero, mientras que la sobrecarga de hierro puede causar estrés oxidativo que da origen a mutaciones virales. Se ha reportado que la deficiencia de hierro es un factor de riesgo de infecciones agudas de las vías respiratorias recurrentes.[19]

Vitaminas

Los pacientes con deficiencias vitamínicas tienen mayor riesgo de complicaciones ventilatorias. Los pacientes con desnutrición deben ser complementados con vitaminas y minerales de manera suficiente y oportuna. Parte del tratamiento general de las infecciones virales son los suplementos de vitaminas para mejorar la respuesta al tratamiento.[20]

Vitamina A

La mayor parte de las defensas del hospedero dependen de una cantidad adecuada de vitamina A y se ha reportado que la complementación con vitamina A reduce la morbilidad y mortalidad en varias enfermedades infecciosas. Además, los complementos de vitamina A ofrecen protección contra complicaciones de otras enfermedades infecciosas potencialmente graves.[21,22] El mecanismo por el que la vitamina A y los retinoides inhiben la replicación del virus del sarampión es mediante la regulación de elementos del sistema inmunitario innato en células quiescentes no infectadas, haciéndolas resistentes a la infección en la replicación viral subsecuente.[23] La vitamina A puede ser una opción prometedora para el tratamiento de la infección del nuevo coronavirus.

Vitaminas B

Cada subtipo de vitamina B tiene una función específica; la vitamina B_2 (riboflavina) juega un papel importante en el metabolismo energético de todas las células. Keil y colaboradores reportaron que la vitamina B_2 y la luz UV reduce de manera efectiva el título de MERS-CoV en productos humanos derivados del plasma.[24] La vitamina B_3 (niacina) inhibe de forma significativa la infiltración de neutrófilos en los pulmones, generando efectos antiinflamatorios potentes durante la lesión pulmonar inducida por ventilador, especialmente cuando se atribuye a *Staphylococcus aureus*.[25,26] La vitamina B_6 (piridoxina) se utiliza en el metabolismo de las proteínas y participa en cerca de 100 reacciones tisulares. La disminución de las concentraciones de vitamina B puede debilitar las funciones del sistema inmunológico del hospedero en respuesta a las infecciones, por lo que deben ofrecerse complementos a los pacientes con infecciones virales para reforzar el sistema inmunológico.

Vitamina C

La vitamina C se reconoce como un antioxidante esencial y un cofactor enzimático en reacciones fisiológicas, como producción de hormonas, síntesis de colágeno, fortalecimiento del sistema inmunológico, también mejora la síntesis

de vasopresores, la función endovascular y las modificaciones epigenéticas inmunológicas.[27] La vitamina C también tiene efecto antihistamínico leve que otorga alivio de los síntomas gripales, como estornudos, rinorrea, congestión nasal y de senos paranasales.[28] El ser humano es incapaz de sintetizar vitamina C, por tanto, debe adquirirla en la dieta. Se ha explorado su uso terapéutico para prevenir hiperactivación inflamatoria en células linfoides y mieloides. Las altas dosis de vitamina C actúan como prooxidante para las células inmunes, pero como antioxidante en las células epiteliales pulmonares. Sin embargo, no hay evidencia que sugiera su administración de rutina.[29,30] Recientemente se registró un nuevo ensayo en clinicaltrials.gov (identificador: NCT04264533) para investigar la infusión de vitamina C en el tratamiento de neumonía severa por COVID-19 en Wuhan, China. Éste es uno de los primeros ensayos controlados con distribución al azar en probar los efectos de la administración intravenosa de vitamina C en pacientes infectados con este virus. En este ensayo, los investigadores tratarán 140 pacientes contra un control placebo a dosis de 24 g/día durante 7 días. Se evaluarán los requerimientos de ventilación mecánica asistida, así como vasopresores, insuficiencia orgánica, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad a 28 días.[31]

Vitamina D

Además de su papel en el mantenimiento de la integridad ósea, también estimula la maduración de numerosas células, incluidas las del sistema inmunológico.[32] Varias revisiones han evaluado la forma en la que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones microbianas y muerte, englobando estos mecanismos en tres categorías: barreras físicas, inmunidad celular innata e inmunidad adaptativa. La vitamina D ayuda a mantener estables las uniones y la adherencia celulares. Varios pacientes adultos sanos se han reportado con concentraciones bajas de vitamina D, muchos de ellos al final del invierno, por lo que la vitamina D podría ser otra opción terapéutica para el tratamiento de este nuevo virus.[33]

Vitamina E

La vitamina E es una vitamina liposoluble que juega un papel importante en la reducción del estrés oxidativo al unirse a radicales libres generando efecto antioxidante. Al ser un importante antioxidante, elimina los radicales peroxilo y termina la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados (AGPs). La intervención nutricional con vitamina E a dosis complementarias ha demostrado que refuerza las respuestas inmunitarias celulares y humorales en varias especies animales.[34] Se ha reportado que la administración complementaria de vitamina E incrementa la proliferación de linfocitos, las concentraciones de inmunoglobulinas, las respuestas de anticuerpos, la actividad de las células *natural killer* (NK), así como la producción de interleucina 2 (IL-2).[35,36]

En humanos, varios estudios han determinado los efectos de la vitamina E en la incidencia natural de enfermedades infecciosas. Además, múltiples estudios basados en evidencia proponen efectos inmunoestimuladores, lo que confiere resistencia mejorada contra infecciones. Sin embargo, la magnitud de estos efectos permanece incierta porque en algunos de estos estudios los efectos positivos solo se observaron en ciertos subgrupos. Un estudio reciente encontró menor incidencia de neumonía en los sujetos que consumían 50 mg/día de vitamina E por un periodo de seis años.[37]

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son importantes mediadores de la inflamación y del sistema inmunológico adaptativo.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4259

Los omega-3 y omega-6 promueven respuestas antiinflamatorias y proinflamatorias. Son precursores de moléculas protectinas-resolvinas y prostaglandinas-leucotrienos, respectivamente. Se ha encontrado que la protectina D1, mediador lipídico derivado de ácidos grasos omega, puede atenuar la replicación viral de la influenza mediante la maquinaria de exportación del ARN. Los omega-3, incluida la protectina D1, podrían considerarse potencial intervención terapéutica contra el COVID-19.[12]

INMUNONUTRICIÓN Y COVID-19

Las células T, B, el sistema del complemento y los fagocitos componen el sistema inmunológico. Todos éstos son el sistema de defensa primario contra infecciones y cualquier debilitamiento podría ser nocivo para el huésped, la desnutrición es un elemento potencial para ese estado. También se sabe que los sistemas inmunológicos sanos son una vía de defensa contra infecciones virales.[38] Se ha publicado una gran cantidad de artículos que explican el papel de la nutrición en el sistema inmunológico y describen que el debilitamiento de las células T atribuido a disfunción del timo contribuye a la subsecuente reducción en la generación de células T nativas,[39] inflamación asociada con el envejecimiento y mal estado micronutrimental.[40,41] Gombart y colaboradores identificaron potenciales relaciones sinérgicas de los micronutrimentos para alcanzar necesidades complejas del sistema inmunológico, entre las que se incluyen las vitaminas A, D, C, E, B_6 y $B_{12,}$ folatos, cobre, hierro, cinc y selenio; sin embargo, la evidencia más robusta viene de los estudios de vitamina C, D y cinc.[42]

CONCLUSIONES

De acuerdo con el tratamiento previamente reportado contra SARS y MERS, algunas medidas generales incluyen intervenciones nutricionales que son muy importantes para incrementar las respuestas inmunológicas del hospedero. Cada esfuerzo debe ir encaminado a evitar o limitar la infraalimentación en pacientes con COVID-19 y estas estrategias deben asegurar el adecuado soporte nutricional en pacientes hospitalizados, de tal forma que se logre reducir o prevenir las complicaciones en la población que padece desnutrición. Además, debido a la rápida propagación de COVID-19, los clínicos trabajan contra reloj para encontrar posibles y potenciales soluciones. Desafortunadamente, existe la necesidad de más ensayos debido a que gran parte del conocimiento actual se basa en estudios observacionales o estudios previos que se llevaron a cabo en poblaciones con otras enfermedades infecciosas.

Agradecimientos

Contribuciones de los autores. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final de este artículo. La idea general fue desarrollada por ECP y GCG. Los puntos de vista clínicos fueron llevados a cabo por LCCP y GCP. Las perspectivas nutricionales se atribuyen a MMSH y GACC. AGO y CFO contribuyeron el diseño de esta revisión. El artículo fue redactado por ECP, MMSH y JIRG. El formato final fue editado por todos los autores.

REFERENCIAS

1. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. Viruses 2019; 11: 41. doi: 10.3390/v11010041
2. Memish Z.A, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. Lancet 2020; 395: 1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0
3. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr 2019; 38: 10-47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024
4. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der

Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 36:49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004

5. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019; 38: 1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
6. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology 2020 Mar 03; [Epub ahead of print]. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons learned from the 1918 influenza pandemic. Front Cell Infect Microbiol 2018 Oct 8; 8: 343. doi: 10.3389/fcimb.2018.00343
9. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. Clin Nutr 2018; 37: 336e53. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025
10. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr 2019; 38: 10e47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024
11. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020; 7: 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
12. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020; 92: 479-490. doi.org/10.1002/jmv.25707
13. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet 2012; 379: 1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
14. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, seleno-proteins and viral infection. Nutrients 2019; 11: 2101. doi: 10.3390/nu11092101
15. Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. Biol Trace Elem Res 2011; 143: 1325-1336. doi: 10.1007/s12011-011-8977-1
16. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. Arch Biochem Biophys 2016; 611: 58-65. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022
17. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2017(6): CD011177. DOI: 10.1002/14651858.CD011177.pub3
18. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLOS Pathog 2010; 6: e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176
19. Jayaweera J, Reyes M, Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. Sci Rep 2019; 9: 12637. doi: 10.1038/s41598-019-49122-z
20. Barazzoni R et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clinical Nutrition, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022
21. Kantoch M, Litwinska B, Szkoda M, Siennicka J. Importance of vitamin A deficiency in pathology and immunology of viral infections. Rocz Panstw Zakl Hig 2002; 53: 385-392.
22. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. Proc Nutr Soc 1999; 58: 719-727. DOI: 10.1017/s0029665199000944 (Villamor E, Mbise R, Spiegelman D et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. Pediatrics 2002; 109: e6. doi: 10.1542/peds.109.1.e6
23. Trottier C, Colombo M, Mann KK, Miller WH Jr., Ward BJ. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. FASEB J. 2009; 23: 3203-3212. doi: 10.1096/fj.09-129288
24. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. Transfusion 2016; 56: 2948-2952. doi: 10.1111/trf.13860
25. Kyme P, Thoennissen NH, Tseng CW et al. C/EBPepsilon mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice. J Clin Invest 2012; 122: 3316-3329. DOI: 10.1172/JCI62070
26. Jones HD, Yoo J, Crother TR et al. Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. PLOS ONE 2015; 10: e0123460. doi: 10.1371/journal.pone.0123460
27. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. Nat Rev Cancer 2019; 19: 271-282. doi: 10.1038/s41568-019-0135-7
28. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. J Leukoc Biol 2002; 71: 16-32.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4259

29. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. Nutrients 2020; 12: 292. doi: 10.3390/nu12020292
30. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Rev Panam Salud Publica 2020; 44: e40. doi.org/10.26633/RPSP.2020.40
31. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. Crit Care 2020; 24:133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4
32. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 2002; 112: 659-662. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01091-4
33. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. Nutrients 2020; 12: 1181. doi: 10.3390/nu12041181
34. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. Nutrients 2018; 10: 1614. doi: 10.3390/nu10111614
35. Moriguchi S, Kobayashi N, Kishino Y. High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. J Nutr 1990; 120: 1096-1102. doi: 10.1093/jn/120.9.1096
36. Sakai S, Moriguchi S. Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response of rat splenic lymphocytes with aging. J Nutr Sci Vitaminol 1997; 43: 113-122. DOI: 10.3177/jnsv.43.113
37. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. Clin Interv Aging 2016; 11: 1379-1385. doi: 10.2147/CIA.S114515
38. Calder PC. Feeding the immune system. Proc Nutr Soc 2013;72:299-309. DOI: 10.1017/S0029665113001286
39. Berzins SP, Uldrich AP, Sutherland JS et al. Thymic regeneration: teaching an old immune system new tricks. Trends Mol Med 2002; 8: 469-76. doi: 10.1016/s1471-4914(02)02415-2
40. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 576-90. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
41. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. Nutrients 2018; 10: 1531. doi: 10.3390/nu10101531
42. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune System-Working in harmony to reduce the risk of infection. Nutrients 2020; 12: 236. doi: 10.3390/nu12010236

Caso clínico
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 570-574.

Sarcoma de Kaposi asociado con VIH

Kaposi's sarcoma associated to HIV.

Nallely Alejandra Vázquez-Aguirre,[1] Roberto Arenas-Guzmán,[2] Eder Rodrigo Juárez-Durán[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El sarcoma de Kaposi es una neoplasia de células endoteliales linfáticas. Se reconocen cuatro principales formas epidemiológicas: la forma clásica, la endémica o africana, la iatrógena o asociada con inmunosupresión y la epidémica o vinculada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años de edad con dermatosis diseminada, caracterizada por tumoraciones de aspecto nodular eritematosas y violáceas de 0.5 a 2.0 cm de diámetro. Tras el examen histológico se confirmó el diagnóstico de sarcoma de Kaposi asociado con VIH; se inició ciclo de quimioterapia.

CONCLUSIONES: En el sarcoma de Kaposi de tipo asociado con VIH son más frecuentes las lesiones orales en el paladar y las encías, como el caso clínico comunicado; la disfagia es su primera manifestación.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi; sarcoma de Kaposi epidémico; virus de inmunodeficiencia humana; VIH.

Abstract

BACKGROUND: Kaposi's sarcoma is a neoplasm of lymphatic endothelial cells. There are four main epidemiological forms: classical, endemic or African, iatrogenic or associated to immunosuppression and epidemic or related to human immunodeficiency virus (HIV).

CLINICAL CASE: A 28-year-old male presented with disseminated dermatosis characterized by erythematous and violaceous nodules of 0.5 to 2.0 cm in diameter. After the histological examination, the diagnosis of HIV-associated Kaposi's sarcoma was confirmed, starting the chemotherapy cycle.

CONCLUSIONS: In Kaposi's sarcoma associated to HIV oral lesions in palate and gums are more frequent, such as the reported case; dysphagia is its first manifestation.

KEYWORDS: Kaposi's sarcoma; Epidemic Kaposi's sarcoma; Human immunodeficiency virus; HIV.

[1] Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, SSA, Ciudad de México.
[2] Sección de Micología, Hospital General Manuel Gea González, SS, Ciudad de México.

Recibido: 2 de mayo 2019
Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia
Nallely Alejandra Vázquez Aguirre
nva3d@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Vázquez-Aguirre NA, Arenas-Guzmán R, Juárez-Durán ER. Sarcoma de Kaposi asociado con VIH. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 570-574.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3164

ANTECEDENTES

El sarcoma de Kaposi, descrito en 1872 por el dermatólogo Moritz Kaposi, es una neoplasia de células endoteliales linfáticas. Se reconocen cuatro principales formas epidemiológicas: la forma clásica, la endémica o africana, la iatrógena o asociada con inmunosupresión y epidémica o vinculada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).[1-4]

Se considera la neoplasia asociada con más frecuencia con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); afectando a los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en una forma mucho más severa, agresiva y fulminante en comparación con otros grupos de pacientes inmunodeficientes. La prevalencia de la asociación entre sarcoma de Kaposi y VIH varía en todo el mundo; en México 6.8% de los pacientes con VIH/SIDA tienen neoplasias malignas, de las que 72.7% corresponden a sarcoma de Kaposi. El riesgo de sarcoma de Kaposi es aproximadamente dos veces mayor en hombres heterosexuales que en mujeres y hasta seis veces mayor en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres que en mujeres.[1,5-8]

En 1994 se reconoció al herpes virus asociado con el sarcoma de Kaposi (SKHV), también conocido como virus herpes humano 8 (HHV-8), como agente etiológico del sarcoma de Kaposi epidémico. Este virus pertenece al grupo de herpes virus gamma y ocupa el octavo lugar de los virus herpes, de ahí su denominación. La principal forma de transmisión es con transferencia de fluidos orales, aunque la transmisión también ocurre mediante sangre y sus derivados, donación de órganos sólidos y por contacto sexual.[9,10]

La manifestación clínica suele ser bilateral con topografía predominante en las extremidades inferiores, con máculas de color rojo-violáceo y placas irregulares que no desaparecen a la vitropresión, tienen aspecto equimótico y con la evolución son infiltradas. En casos más antiguos se observan neoformaciones de aspecto nodular y angiomatoso, consistencia dura y tamaño variable. En un inicio, las lesiones referidas suelen ser asintomáticas; sin embargo, posteriormente pueden llegar a asociarse con sangrado y linfedema.[11] En 60% de los pacientes se verá afectada la piel y la mucosa orofaríngea, mientras que en aproximadamente 15 a 35% de los pacientes el daño será visceral.[12]

El diagnóstico de sarcoma de Kaposi se establece mediante sospecha clínica, se confirma con estudio histopatológico y el tratamiento dependerá de la forma de manifestación clínica, de la extensión de las lesiones y de la afección cutáneo-mucosa o visceral. Hasta el momento, no existe alguna intervención específica para la prevención del sarcoma de Kaposi.[10,13]

En este artículo se comunica un caso de la forma epidémica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años, originario de la Ciudad de México, soltero, bisexual, con antecedente de etilismo positivo desde los 13 años con patrón de consumo semanal. Combe negado. Antecedente de asma y rinitis alérgica, ambas diagnosticadas durante la infancia sin tratamiento. Consultó por una dermatosis generalizada, caracterizada por lesiones de aspecto nodular, con diámetros variables, no dolorosas a la palpación; al interrogatorio dirigido refirió pérdida ponderal de 10 kg en 4 meses, sudoración nocturna, fiebre no cuantificada y diarrea intermitente. A la exploración física se observó la mucosa oral regularmente hidratada, con lesiones nodulares en las encías y el paladar duro, así como dermatosis diseminada con lesiones de aspecto nodular, violáceas, de diámetros variables, la mínima de 5 mm y la mayor de 2 cm (**Figuras**

1 y 2). Se palparon múltiples adenopatías cervicales, cardiopulmonar con ruidos respiratorios disminuidos de manera generalizada, sin integrar síndrome pleuropulmonar. El resto de la exploración no mostró más alteraciones.

Los exámenes complementarios mostraron: leucocitos 7.9, neutrófilos 5.3, linfocitos 1.9, hemoglobina 10.9, hematócrito 32.2%, plaquetas 208,000, procalcitonina 0.06, Glu 83, urea 26, BUN 12, Cr 1.2, PT 8.33, Alb 2.79, BT 0.22, TGO 15, TGP 6, GGT 14, DHL 272, FA 75, CPK 34, Na 132, K 4.36, Cl 102, Ca 8.21, Mg 2.04, P 3.96, TP 16.6, INR 1.5, TTP 42. Los estudios de ELISA y Western Blot mostraron reactividad para VIH.

Figura 1. Lesión de la mucosa oral en el paladar duro.

Figura 2. Dermatosis diseminada con lesiones de aspecto nodular, violáceas y diámetros variables.

Con el diagnóstico presuntivo de sarcoma de Kaposi se realizó biopsia de piel, que reportó estudio histopatológico de neoformación vascular en la dermis reticular, con extravasación de eritrocitos y escasos hemosiderófagos, células endoteliales con discreto grado de atipia y pleomorfismo (**Figuras 3 y 4**). De esta manera se estableció el diagnóstico final de sarcoma de Kaposi asociado con VIH, con recuento de CD4 104 y CV 60 mil copias. Se inició tratamiento con terapia antirretroviral combinada y es valorado por el servicio de Oncología, iniciando ciclo de quimioterapia.

DISCUSIÓN

El paciente descrito representa un cuadro prototípico de sarcoma de Kaposi epidémico o

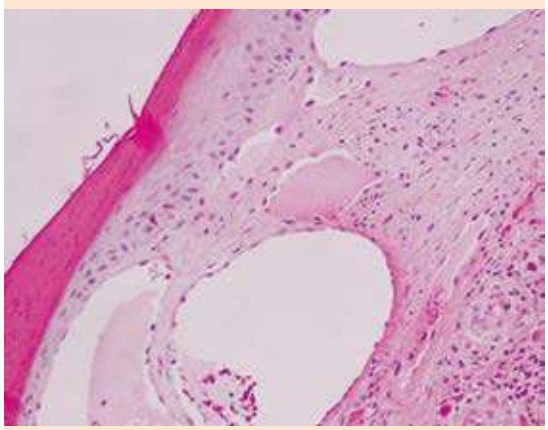


Figura 3. Biopsia de piel con proliferaciones vasculares.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3164

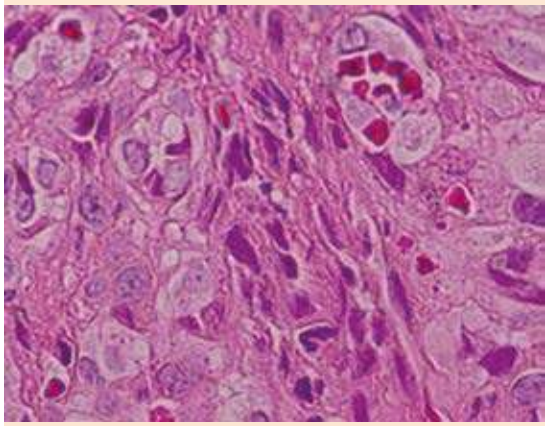


Figura 4. Proliferación vascular en la dermis reticular, células endoteliales con discreto grado de atipia y pleomorfismo.

asociado con VIH. A pesar de que se reconocen cuatro principales formas epidemiológicas de sarcoma de Kaposi, recientemente se han reportado múltiples casos de sarcoma de Kaposi en pacientes hombres que tienen relaciones sexuales con hombres sin infección por VIH, por lo que este grupo se reconoce cada vez más como una posible quinta forma de sarcoma de Kaposi.[12,14] En el sarcoma de Kaposi de tipo asociado con VIH son más frecuentes las lesiones orales en el paladar y las encías, como el caso clínico comunicado; la disfagia es su primera manifestación. Aunque la manifestación más común es con afectación cutánea y la mucosa orofaríngea, cuando existe daño visceral, éste se refiere a nivel gastrointestinal y pulmonar, con manifestaciones sistémicas que incluyen disnea, tos y hemoptisis cuando la afectación es pulmonar. Las lesiones gastrointestinales cursan de manera más asintomática; sin embargo, pueden sangrar o causar obstrucción. A pesar de lo referido, solicitar broncoscopia y endoscopia en pacientes con sarcoma de Kaposi no está justificado en ausencia de síntomas indicativos de lesiones viscerales. El diagnóstico confirmatorio por medio de biopsia cutánea con tinción hematoxilina-eosina muestra vasos y células fusiformes distribuidos en la dermis de manera irregular. Se ha descrito de manera particular el signo del promontorio, que se debe a canales vasculares que disecan vasos preexistentes.[13,15]

Debe considerarse principal diagnóstico diferencial a la angiomatosis bacilar por *Bartonella henselae*. Otros diagnósticos que habrá que descartar son angiosarcoma, hemangioma, granuloma piógeno y dermatofibroma.[16]

A pesar de que hasta el momento la utilidad clínica de los fármacos antivirales que tienen actividad contra HHV-8 *in vitro* no está bien establecida, algunas investigaciones han demostrado que el agente viral gangiclovir disminuye la incidencia de sarcoma de Kaposi en pacientes con infección por VIH; sin embargo, no está indicada la administración rutinaria de este medicamento debido a su toxicidad. Por tanto, actualmente las medidas más prácticas de evitar la aparición de sarcoma de Kaposi van dirigidas a evadir la infección por VIH (profilaxis previa a la exposición), supresión de la replicación del virus y mantenimiento de la función inmunitaria de los pacientes con infección por VIH.[12,17]

Con la introducción de tratamiento antirretroviral combinado se redujo significativamente la incidencia del sarcoma de Kaposi asociado con VIH; además, algunas evidencias sugieren un efecto antitumoral directo en las lesiones angioproliferativas de sarcoma de Kaposi asociado con VIH, específicamente con los fármacos inhibidores de proteasas por inhibición de bFGF y VEGF.[10]

La terapia antirretroviral combinada puede prescribirse como la primera línea de tratamiento en la manifestación cutánea; será necesario considerar añadir quimioterapia en casos de enfermedad rápidamente progresiva, afectación visceral y en pacientes inmunosuprimidos.[3,10]

En formas limitadas se prescribe crioterapia, láser, terapia fotodinámica, altretinoína tópica, entre otros tratamientos. Asimismo, considerando que el sarcoma de Kaposi es un tumor altamente radiosensible, con este recurso podría conseguirse remisión completa con dosis entre 15 30 Gy en aproximadamente 85% de los pacientes. La radioterapia puede prescribirse de forma aislada o como coadyuvante a la quimioterapia sistémica.[10]

REFERENCIAS

1. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/ AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. Clin Infect Dis 2008; 47: 1209-1215. doi: 10.1086/592298
2. Ariyoshi K, Schim van der Loeff M, Cook P, Whitby D, Corrah T, Jaffar S, et al. Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in human immunodeficiency virus type 2 than in human immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of human herpesvirus 8. J Hum Virol 1998; 1: 193-99.
3. Rojo EA. Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso. Act Med Gpo Ángeles 2013; 11(1):23-31.
4. Schwartz R, Micalli G, Nasca M, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. J Am Acad Dermatol 2008; 59(2): 179-206. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.001.
5. Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. AIDS Rev 2007; 9: 230-6.
6. Wamburu G, Masenga EJ, Moshi EZ, Schmid-Grendelmeier P, Kempf W, Orfanos CE. HIV-associated types of Kaposi's sarcoma in an African population in Tanzania. Status of immune suppression and HHV-8 seroprevalence. Eur J Dermatol 2006; 16(6): 677-82.
7. Roiz-Balaguer M, Morales-Barrabia I. Sarcoma de Kaposi: Clasificación y evaluación en Zimbabwe. Rev Haban Cien Méd 2010; 9(2): 230-237.
8. Frías-Salcedo JA, Garrido-Sánchez GA. Sarcoma de Kaposi asociado al VIH-SIDA. Rev Sanid Milit Mex 2015;69:476-482.
9. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus- like DNA sequences in AIDS- associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865-1869. doi: 10.1126/science.7997879.
10. Figueroa BE, López-Zepeda LD, Navarrete-Franco G. Sarcoma de Kaposi. Revisión de la literatura, un enfoque en la etiopatogenia. Dermatología CMQ 2018; 16(2): 128-133.
11. Amerson E, Buziba N, Wabinga H, Wenger M , Bwana M, Muyindike W, et al. Diagnosing Kaposi's sarcoma (KS) in East Africa: how accurate are clinicians and pathologists? Infect Agent Cancer 2012; 7(1): P6. doi: 10.1186/1750-9378-7-S1-P6
12. Cesarman E, Damiana B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers 2019;5(9):1-21. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9.
13. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(3): 201-216. https://doi.org/10.1016/S1578-2190(10)70618-1
14. Denis D, Seta V, Regnier-Rosencher E, Kramkimel N, Chanal J, Avril MF, et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1377-1384. doi: 10.1111/jdv.14831
15. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, Graham AK, Fisher C, Thomas A, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. Nat Med 1995; 1: 1274-1278. doi: 10.1038/nm1295-1274
16. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA study. Cancer 2004; 100: 2644-2654. doi: 10.1002/cncr.20309
17. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, Powles T, Gazzard B, Bower M. A prognostic index for AIDS associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet 2006; 367: 1495-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68649-2

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3164

Caso clínico
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 575-584.

Rabdomiólisis por esfuerzo

Stress rhabdomyolysis.

Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, María Teresa Alonso-De León, Sofía Jimena Canales-Albarrán, José Halabe-Cherem

Resumen

ANTECEDENTES: La rabdomiólisis se refiere a la lesión de fibras musculares y la consiguiente liberación de distintas proteínas musculares a la circulación. Múltiples factores de riesgo pueden predisponer a la aparición de la enfermedad, entre los que destacaremos el ejercicio. El cuadro clínico comienza con mialgias, debilidad y edema muscular después de la actividad física junto con la aparición posterior de pigmenturia. El diagnóstico requiere alta sospecha clínica y se confirma con estudios de laboratorio. El objetivo principal del tratamiento es prevenir la aparición de lesión renal aguda. El manejo puede ser ambulatorio en casos leves o requerir cuidado intrahospitalario dependiendo de la severidad del caso.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 19 años de edad con rabdomiólisis por actividad física vigorosa que fue tratado de manera intrahospitalaria.

CONCLUSIONES: Debe considerarse el diagnóstico de rabdomiólisis de esfuerzo en todos los pacientes con mialgias persistentes o debilidad asociadas con ejercicio, sin importar la intensidad de la actividad física que se haya realizado

PALABRAS CLAVE: Rabdomiólisis; ejercicio; dolor muscular; lesión renal aguda.

Abstract

BACKGROUND: Rhabdomyolysis refers to the breakdown of muscle fibers and the consequent release of different muscle proteins into the bloodstream. Multiple risk factors can contribute to the appearance of this condition, amongst which we will focus on exercise. The clinical picture begins with myalgias, weakness and muscular edema after physical activity and the subsequent appearance of pigmenturia. The diagnosis requires a high clinical suspicion and is confirmed by laboratory studies. The main goal of treatment is to prevent the onset of acute kidney injury. The patient can either be managed in an ambulatory fashion or require hospital admission and surveillance depending on the case's severity.

CLINICAL CASE: A 19-year-old male patient with rhabdomyolysis due to vigorous physical activity who was managed within a hospital setting.

CONCLUSIONS: Diagnosis of stress rhabdomyolysis should be considered in all patients with persistent myalgias or weakness related to exercise, no matter the intensity of physical activity performed.

KEYWORDS: Rhabdomyolysis; Exercise; Muscle pain; Acute kidney injury.

Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Recibido: 16 de mayo 2019

Aceptado: 17 de mayo 2019

Correspondencia
José Halabe Cherem
jhalabe@unam.mx

Este artículo debe citarse como
Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Alonso-De León MT, Canales-Albarrán SJ, Halabe-Cherem J. Rabdomiólisis por esfuerzo. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 575-584.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años de edad, quien acudió con su médico por padecer mialgias intensas en la región femoral y coluria. Refirió haber realizado actividad física vigorosa fuera de lo habitual (clase de *spinning*), seguida de ingesta de alcohol en cantidad no especificada dos días previos al inicio de los síntomas. Se inició tratamiento ambulatorio con abundantes líquidos vía oral y se solicitaron estudios de laboratorio de manera externa. De éstos, destacaron creatincinasa > 70,000 U/L, mioglobina > 5,000 µg/mL y hemoglobinuria marcada. Al persistir los síntomas acudió a urgencias para valoración.

A su ingreso el paciente estaba hemodinámicamente estable, con palidez generalizada, deshidratación leve de mucosas y con dolor a la palpación de muslos y la región lumbar. Se solicitaron estudios de laboratorio, que revelaron elevación significativa de enzimas musculares, aminotransferasas e hiperbilirrubinemia indirecta. Los estudios de laboratorio al ingreso se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso

Enzimas musculares	
Creatincinasa	108,006 U/L
CK-MB	541 ng/mL
Mioglobina	9,829 µg/mL
Química sanguínea	
Glucosa	77 mg/dL
BUN	14 mg/dL
Creatinina	1.1 mg/dL
Biometría hemática	
Hemoglobina	17.2 g/dL
Leucocitos	11,100/µL
Plaquetas	230,000/µL
Electrólitos séricos	
Sodio	143 mEq/L
Potasio	4 mEq/L
Cloro	109 mEq/L
Bicarbonato	22.2 mEq/L
Calcio	9.8 mg/dL
Fósforo	2.9 mg/dL
Magnesio	2.1 mg/dL
Pruebas de función hepática	
Aspartato aminotransferasa	1943 UI/L
Alanina aminotransferasa	731 UI/L
Fosfatasa alcalina	92 UI/L
Gamma glutamil transpeptidasa	33 UI/L
Bilirrubina total	2.5 mg/dL
Bilirrubina directa	0.8 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1.7 mg/dL
Albúmina	4.7 g/dL

En las primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria se manejó con solución Hartmann y bicarbonato intravenoso a 166 mL/h. El paciente tuvo mejoría clínica, con disminución del dolor y manteniendo uresis de 200 mL/h, sin datos de lesión renal aguda. Posteriormente se dio seguimiento durante un mes por consulta externa, con normalización de sus valores de laboratorio.

DISCUSIÓN

Etiopatogenia

La rabdomiólisis se identificó como entidad clínica durante la segunda Guerra Mundial en supervivientes del bombardeo aéreo.[1] Tras sobrevivir los bombardeos los pacientes fallecían varios días después por insuficiencia renal. Aunque inicialmente el padecimiento se asoció con traumatismos directos (síndrome de aplastamiento), la condición se ha manifestado junto con una amplia gama de factores etiológicos (**Cuadro 2**).

Los principales mecanismos de daño muscular son los siguientes:

1. *Lesión directa de las membranas celulares.*

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

Cuadro 2. Factores etiológicos asociados con rabdomiólisis[2,3]

Lesiones directas: aplastamiento, mordeduras, traumatismos repetitivos, quemaduras profundas, lesiones inducidas por electricidad, lesiones por congelación
Procesos isquémicos: hipotensión/choque, hipovolemia, síndrome compartimental, inmovilización prolongada (intoxicaciones por depresores, posiciones quirúrgicas, lesión medular, coma), torniquetes, yesos o vendajes excesivamente apretados, uso prolongado de botas neumáticas, oclusiones arteriales/venosas, oclusión microvascular (vasculitis, anemia falciforme), hipotermia
Procesos hipóxicos: intoxicación por monóxido de carbono, estado asmático, inhalación de hidrocarburos, casi ahogamiento.
Estados de sobredemanda de energía: ejercicio excesivo, convulsiones, *delirium tremens*, agitación severa (manía, psicosis, inducida por sustancias), hipotermia, hipertermia
Alteraciones electrolíticas: hipocalemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipernatremia
Endocrinopatías: tormenta tiroidea, feocromocitoma, hipotiroidismo, diabetes (particularmente agudizaciones hiperglucémicas), hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison
Infecciones: bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pnuemoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Listeria*, *Francisella tularensis*, *Legionella*), virus (influenza A y B, citomegalovirus, virus del herpes simple, de la varicela zoster, de Epstein-Barr, de inmunodeficiencia humana, Coxsackievirus), *Plasmodium falciparum*.
Drogas y fármacos: etanol, opiáceos, benzodiacepinas, AINEs, LSD, cocaína, metanfetamina, éxtasis, fenciclidina, cafeína, aminofilina, pseudoefedrina, acetaminofén, teofilina, vasopresina, fenitoína, corticoesteroides, inmunosupresores, salicilatos, estatinas, diuréticos, antibióticos, antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos (síndrome neuroléptico maligno), anestésicos (hipertermia maligna)
Toxinas y venenos: cicuta (*Conium maculatum*, clásicamente consumida vía codornices intoxicadas), seta de los caballeros (*Tricholoma equestre*), veneno de serpiente, veneno de abeja, veneno de avispa, enfermedad de Haff
Enfermedades hereditarias y otras miopatías: enfermedad de McArdle, distrofias musculares de Duchenne y Becker, enfermedad de Tauri, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, miopatías mitocondriales, polimiositis, dermatomiositis

2. *Agotamiento de adenosín trifosfato (ATP).* El déficit energético provoca disfunción de distintas bombas transmembranales que regulan el gradiente electroquímico de la célula,[4] que resulta en la acumulación de sodio y calcio intracelulares. Las concentraciones elevadas de calcio intracelular promueven la contracción muscular y perpetúan el agotamiento de ATP. Además, el calcio acumulado activa varias enzimas citolíticas (proteasas, fosfolipasas, entre otras) y causa disfunción mitocondrial, lo que condiciona la aparición de especies reactivas de oxígeno. En conjunto, esto culmina con la destrucción de la célula muscular.[5]

3. *Alteraciones hidroelectrolíticas.* Pueden alterar el funcionamiento de bombas transmembranales al igual que el déficit de ATP. La liberación de sustancias intramusculares, como potasio y fósforo pueden ocultar esas alteraciones.[6]

Aunque aún no se entienda cómo todos los factores etiológicos mencionados contribuyen a la fisiopatología, es fundamental conocer la magnitud de condiciones que pueden predisponer a la aparición de esta enfermedad. De igual manera, en la mayoría de los casos están presentes múltiples factores (como en nuestro caso donde se combinó el consumo de alcohol con actividad física inusualmente excesiva). Los pacientes con miopatías subyacentes suelen ser los que manifiestan el mayor número de recurrencias.[7]

Al destruirse las células musculares se liberan varias sustancias, entre ellas: purinas, potasio, fosfato, aldolasa, mioglobina, creatincinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, tromboplastina y plasminógeno tisular. Los cambios en las composiciones de los líquidos intra- y extracelulares pueden condicionar la aparición de múltiples complicaciones (**Cuadro 3**).[8,9]

La rabdomiólisis por esfuerzo se ha reportado en varios escenarios: entrenamientos militares,[10]

Cuadro 3. Complicaciones de la rabdomiólisis[8,9]

Factores desencadenantes	Complicaciones
Acumulación de calcio y sodio intracelulares	Hipocalcemia Edema celular, sindrome compartimental Hipovolemia, lesión renal aguda prerrenal
Liberación de potasio Liberación de mioglobina, purinas, fosfato Liberación de ácido láctico Liberación de tromboplastina, plasminógeno tisular	Hipercalemia Lesión renal aguda (principalmente por pigmentos) Acidosis metabólica Coagulación intravascular diseminada

clases de educación física,[11] montañismo,[12] entrenamiento físico intenso supervisado[13] y no supervisado[14] y maratones.[15]

Se han identificado varios factores de riesgo de rabdomiólisis por esfuerzo, entre ellos: actividad física inusualmente extenuante (haciendo referencia a cambios en la intensidad, duración o grupos musculares habituales para el paciente), tipo de contracción muscular (las contracciones excéntricas o que alargan al músculo implican mayor riesgo que las contracciones concéntricas o que acortan al músculo), infección concomitante, administración de medicamentos, hidratación subóptima, temperaturas extremas, sexo masculino y ciertos factores genéticos.[16]

Cuadro clínico

El dolor muscular de comienzo tardío es una manifestación común después de la realización de actividad física inusualmente extenuante. Suele presentarse un día después de la actividad y representa un caso de rabdomiólisis muy leve, sin mayor repercusión clínica. La rabdomiólisis se vuelve clínicamente significativa cuando el daño muscular es lo suficientemente extenso como para causar la liberación masiva de proteínas musculares al torrente sanguíneo. Esto puede ocasionar oscurecimiento de la orina (pigmenturia), lo que justificará la necesidad de valoración médica.[17] De manera interesante, se han reportado casos de mioglobinuria sin rabdomiólisis en corredores de maratón, lo que complica el abordaje de esta entidad.[18] Menos de 10% de los pacientes padecen la tríada clásica de mialgias, debilidad y coluria.

Las características clínicas más frecuentes en pacientes con rabdomiólisis son mialgias, debilidad y edema muscular, que pueden aparecer horas a días después del daño inicial.[19] La debilidad muscular puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero los sitios afectados con más frecuencia son los muslos, particularmente en pacientes que practican *spinning*,[20,21] como nuestro caso. El edema muscular puede no ser aparente hasta después de la rehidratación con líquidos intravenosos. También pueden aparecer calambres, rigidez y cambios cutáneos.[22,23]

El paciente puede manifestar anuria u oliguria y síntomas no específicos, como fiebre, malestar general, dolor abdominal, náusea y vómito. El cuadro puede acompañarse de alteraciones hidroelectrolíticas, de las que la hipercalemia merece especial atención por su potencial arritmogénico. Pueden existir cambios en el nivel de conciencia debido a la causa subyacente.

Los síndromes inducidos por fármacos que se asocian con rabdomiólisis (síndrome neuroléptico maligno e hipertermia maligna) se caracterizan por rigidez muscular, hipertermia y acidosis metabólica.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

Creatincinasa

La determinación de creatincinasa plasmática, principalmente la CK-MM, es el método de elección para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis por laboratorio. Aunque no se ha establecido un punto de corte exacto, se acepta como criterio diagnóstico una concentración de creatincinasa cinco veces mayor al límite superior normal.

La creatincinasa se incrementa gradualmente durante las primeras 12 horas, alcanzando su pico máximo en 3-5 días y regresando a la normalidad durante los siguientes 6-7 días. Tiene vida media de 1.5 días y disminuye en un ritmo constante de 39% por día. En caso de que la creatincinasa persista elevada, debe sospecharse una lesión muscular continua o una complicación, como síndrome compartimental.

Las concentraciones de creatincinasa se han utilizado como factor predictor de lesión renal aguda.[24] (LRA) El riesgo de lesión renal aguda es habitualmente bajo cuando las concentraciones de creatincinasa al ingreso son menores de 15,000-20,000 U/L, aunque la lesión renal aguda puede asociarse con concentraciones de creatincinasa tan bajas como 5000 U/L. Esto generalmente ocurre cuando se asocia con condiciones como sepsis, deshidratación o acidosis persistente.[25]

Mioglobina

La mioglobina en condiciones normales está unida a globulinas plasmáticas y tiene eliminación renal rápida, lo que ayuda a mantener su concentración baja (0-0.003 mg/dL). Cuando hay daño muscular, la mioglobina circulante excede la capacidad de unión a proteínas y eventualmente es excretada por la orina. La mioglobina aparece en la orina cuando la concentración plasmática excede 1.5 mg/dL y pueden apreciarse cambios macroscópicos en la orina (color marrón-rojizo, *tea colored*) cuando las concentraciones plasmáticas superan 100 mg/dL.

La mioglobinuria y la elevación plasmática de mioglobina son parámetros confiables para el diagnóstico de rabdomiólisis; sin embargo, su sensibilidad y especificidad se afectan por varios factores. Primero, la mioglobina plasmática se eleva antes que la creatincinasa y disminuye más rápido que ella (1-6 horas), lo que hace que la mioglobinuria no sea visible o que se alivie en etapas tempranas, y que las concentraciones séricas regresen a la normalidad en 6 a 8 horas. Además, la mioglobinuria se detecta por medio de tiras reactivas, que no diferencian entre mioglobina, hemoglobina o eritrocitos, lo que puede causar falsos positivos. También pueden obtenerse falsos negativos en la presencia de ácido ascórbico o concentraciones altas de nitritos.[26] La mioglobinuria puede inferirse cuando la prueba con tiras reactivas es positiva y no se observan eritrocitos en el sedimento urinario. Esta prueba tiene 80% de sensibilidad para el diagnóstico de rabdomiólisis.

La mioglobinuria es el hallazgo más específico de rabdomiólisis, pero no siempre puede observarse. Los inmunoensayos son más sensibles y específicos que las tiras reactivas; sin embargo, no siempre están disponibles y puede tomar días obtener los resultados. La mioglobina sérica puede utilizarse como marcador temprano y factor predictor de rabdomiólisis y de lesión renal aguda asociada con mioglobinuria. En un estudio se encontró que concentraciones mayores de 15 mg/dL de mioglobina sérica se relacionaban con la aparición de lesión renal aguda.[27]

Estudios adicionales

Deben solicitarse electrólitos séricos en cuanto se establezca el diagnóstico de rabdomiólisis, porque las anormalidades electrolíticas pueden

preceder a la lesión renal aguda. Las alteraciones electrolíticas que pueden ocurrir en un paciente con rabdomiólisis son: hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia (generalmente cuando existe lesión renal aguda), hipocalcemia (que resulta de la entrada del calcio al tejido muscular dañado o necrótico) y posteriormente hipercalcemia (que resulta de la movilización del calcio que estaba depositado previamente en los músculos). Si existen anormalidades electrolíticas deben solicitarse electrocardiogramas seriados para detectar arritmias cardiacas.

La elevación de creatinina es más rápida en pacientes con lesión renal aguda asociada con rabdomiólisis en comparación con otras causas de lesión renal aguda, especialmente en pacientes jóvenes con gran masa muscular. En la gasometría es común encontrar una acidosis metabólica con anión gap elevado. También puede buscarse la elevación de otras enzimas musculares (lactato deshidrogenasa, aldolasa, anhidrasa carbónica y aspartato aminotransferasa) que indican rabdomiólisis. La troponina I está elevada en 50% de los pacientes con rabdomiólisis. Está indicado solicitar un coagulograma para la detección temprana de coagulación intravascular diseminada. Recientemente aparecieron nuevos potenciales marcadores de lesión renal aguda, en especial la NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos), cuyas concentraciones en plasma y orina se elevan dos horas después de un evento renal isquémico. La evaluación del progreso y la severidad del síndrome debe incluir vigilancia de la función renal, electrólitos séricos y coagulograma.

Los estudios de imagen juegan un papel secundario en el diagnóstico de rabdomiólisis. Por lo general se utilizan para descartar otras causas de los síntomas del paciente. La radiografía tiene un papel limitado, únicamente es útil para buscar hallazgos asociados, como fracturas o luxaciones. En el ultrasonido puede encontrarse edema y aumento de volumen de los músculos afectados. En la tomografía es común encontrar asimetría entre los grupos musculares con atenuación normal a baja en estudios sin contraste. Con la administración de contraste puede observarse leve realce de las fibras. La resonancia magnética es el estudio de imagen de elección, especialmente para evaluar una lesión muscular focal. Típicamente se encuentra aumento de volumen de los músculos afectados y la intensidad de la señal refleja la severidad de la lesión. También puede utilizarse la gammagrafía ósea con tecnecio-99, en donde se observa la captación del trazador óseo en el tejido muscular debido a la liberación de calcio.[28]

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con miositis también padecen mialgias, pero, a diferencia de la rabdomiólisis, los síntomas se desarrollan en semanas. Otra diferencia importante es que en la rabdomiólisis la creatincinasa se normaliza en días a semanas y en la miositis se mantiene elevada hasta que se inicia el tratamiento. Una biopsia muscular puede ayudar a diferenciar entre las dos.

Las distrofias musculares hereditarias también forman parte del diagnóstico diferencial de rabdomiólisis. Éstas se caracterizan por debilidad muscular progresiva que se desarrolla en el transcurso de varios años. Para establecer el diagnóstico es necesaria la historia clínica completa, estudios genéticos e inmunohistoquímicos del tejido muscular.

La hematuria también debe tomarse a consideración. Para distinguir entre hematuria y mioglobinuria deben buscarse eritrocitos en la orina. Existen fármacos y alimentos que pueden causar orina marrón-rojiza; sin embargo, estos pacientes no muestran elevación de la creatincinasa.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

El infarto agudo de miocardio también cursa con elevación de la creatincinasa, por lo que puede confundirse con rabdomiólisis; sin embargo, los pacientes con rabdomiólisis no muestran dolor torácico ni cambios electrocardiográficos de infarto agudo de miocardio, además de que la CK-MM es la que se eleva en mayor cantidad en vez de la CK-MB.

Tratamiento

Algunos casos de rabdomiólisis por esfuerzo leves pueden no llegar a ser detectados y ser manejados sin mayor complicación de manera ambulatoria con abundantes líquidos y reposo. Sin embargo, en los casos con creatincinasa mayor de cinco veces el límite superior normal o mioglobinuria, se aconseja la hospitalización para la hidratación intravenosa, el seguimiento estrecho de los valores de laboratorio y el abordaje oportuno de las posibles complicaciones.[29]

El principal objetivo del tratamiento es prevenir la lesión renal aguda, que ocurre principalmente por un estado de hipovolemia aunado a los efectos nefrotóxicos del pigmento hemo derivado de la mioglobina. En consecuencia, la piedra angular del tratamiento consiste en iniciar la hidratación temprana y agresiva para mantener la perfusión renal adecuada y aumentar el gasto urinario. Se recomienda evitar el uso de soluciones que contengan potasio, por lo que generalmente se utiliza solución salina a 0.9%. Un paciente con rabdomiólisis puede requerir 3 a 24 litros en las primeras 24 horas de su padecimiento. Dar un mínimo de 6 a 12 L en las primeras 24 horas parece ser una meta óptima, dependiendo de la situación clínica del paciente.[30] Se busca mantener la uresis de 200-300 mL por hora hasta que la concentración de creatincinasa sea menor de 1000 U/L. En cuanto al uso de bicarbonato, manitol y diuréticos de asa, la evidencia sigue siendo conflictiva y consecuentemente no se recomienda su administración de manera rutinaria.[31]

Es importante vigilar con frecuencia los electrólitos de estos pacientes, principalmente debido a la posibilidad de padecer hipocalcemia o hipercalemia y así poder tratar esas alteraciones hidroelectrolíticas de manera oportuna.

La diálisis se reserva en casos de: acidosis resistente a tratamiento médico, hipercalemia resistente a tratamiento médico, o sobrecarga de volumen sin respuesta a diuréticos.

Si el paciente está tomando algún medicamento que se sabe aumenta el riesgo de rabdomiólisis, debe suspenderse inmediatamente.

En caso de que exista síndrome compartimental (ocasionado principalmente por trauma directo), debe solicitarse la valoración por un cirujano para que se realice fasciotomía y se limite el daño muscular y renal.

Regreso al ejercicio

Los pacientes deben clasificarse en alto o bajo riesgo al establecer el diagnóstico (**Cuadro 4**). Los pacientes en riesgo alto deben ser abordados para descartar alteraciones miopáticas antes de regresar al ejercicio. La evaluación deberá incluir electromiografía, pruebas genéticas y biopsia de músculo. En los pacientes en riesgo bajo, puede permitirse el regreso gradual, descrito por el *Consortium for Health and Military Performance* (**Cuadro 5**).[32]

Prevención

La prevención de rabdomiólisis secundaria a ejercicio es posible con la adecuada enseñanza a médicos de primer contacto y entrenadores de gimnasio, informándoles sobre cómo orientar de manera correcta a las personas que están comenzando un nuevo entrenamiento: "Empezar lento e ir lento". Cada sesión de ejercicio deberá terminar con una fase de enfriamiento con estiramiento y ejercicios de menor intensidad.[33]

Cuadro 4. Estratificación de riesgo de pacientes con rabdomiólisis por esfuerzo

Alto riesgo (requiere uno o más de los siguientes criterios)
Recuperación tardía (más de una semana) después de haberse restringido la actividad
Elevación persistente de la creatincinasa (más de cinco veces el límite superior normal) después de dos semanas de reposo
Lesión renal aguda
Antecedentes personales o familiares de rabdomiólisis por esfuerzo
Antecedentes personales o familiares de calambres musculares recurrentes o dolor muscular severo que interfiere con las actividades de la vida diaria (incluyendo ejercicio)
Antecedentes personales o familiares de hipertermia maligna o antecedentes familiares de complicaciones inexplicadas o muerte posterior a anestesia general
Antecedentes personales o familiares de anemia (o rasgo) drepanocítica
Lesión muscular posterior a actividad leve o moderada
Antecedentes personales de lesión térmica significativa (golpe de calor)
Pico de creatincinasa sérica > 100,000 U/L
Bajo riesgo (requiere uno o más de los siguientes criterios y ninguno de los criterios de riesgo alto)
Recuperación clínica rápida y normalización de la creatincinasa con el reposo
Atleta habitual sometido a esfuerzos mayores
Sin antecedentes personales o familiares de rabdomiólisis ni dolores, calambres o lesiones térmicas debilitantes secundarios al ejercicio
Existencia de otros casos de rabdomiólisis por esfuerzo durante la misma sesión de ejercicio
Sospecha o confirmación de infección viral o enfermedad infecciosa concurrente
Consumo de fármacos o complementos dietéticos que pudieron haber contribuido al cuadro

Cuadro 5. Guía CHAMP para el regreso al ejercicio posterior a rabdomiólisis por esfuerzo

Fase 1
• Reposo durante 72 horas e hidratación vía oral
• Dormir 8 horas consecutivas por noche
• Permanecer en un ambiente con temperatura controlada si la rabdomiólisis por esfuerzo ocurrió en asociación con una lesión térmica
• Determinar valores de creatincinasa y hacer examen general de orina después de 72 horas
• Si el valor de la creatincinasa es menos de cinco veces el límite superior normal y el examen general de orina es normal, pasar a Fase 2, de lo contrario, reiniciar Fase 1
• Si la creatincinasa permanece ≥ 5 veces arriba el límite superior normal o el examen general de orina se mantiene persistentemente anormal durante dos semanas, referir para cuidado especializado
Fase 2
• Comenzar actividad leve y no realizar actividad física extenuante
• Velocidad y distancia de actividad física determinada por paciente
• Seguimiento con médico después de una semana
• Si no han reaparecido síntomas clínicos (por ejemplo, debilidad, aumento de volumen, dolor), pasar a Fase 3, de lo contrario reiniciar Fase 2
• Si el dolor muscular persiste sin hallazgos objetivos por más de cuatro semanas, considerar evaluación psiquiátrica
Fase 3
• Reanudar actividad deportiva y entrenamiento físico regulares gradualmente
• Seguimiento con médico conforme sea necesario

Existen factores del estilo de vida, como sueño, hidratación y nutrición adecuados, que pueden de igual manera prevenir las lesiones por el ejercicio.[34]

Asimismo, se ha demostrado que el alopurinol, administrado antes de alguna competencia o alguna sesión que requiera alto rendimiento físico, puede ser efectivo para prevenir la lesión

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

muscular en pacientes que realicen ejercicio de alto rendimiento.[35]

CONCLUSIÓN

La rabdomiólisis por esfuerzo puede condicionar aumento importante de la morbilidad y mortalidad de los pacientes en los que la afección no se sospeche y consecuentemente no se aborde de manera oportuna. Debe considerarse el diagnóstico de rabdomiólisis de esfuerzo en todos los pacientes con mialgias persistentes o debilidad asociadas con ejercicio, sin importar la intensidad de la actividad física que se haya realizado. El diagnóstico de rabdomiólisis se establece con la elevación en las concentraciones de creatincinasa cinco veces mayor el límite superior de normalidad. El tratamiento incluye reposo e hidratación intensiva para prevenir las complicaciones, sobre todo la lesión renal aguda.

Hoy día se intenta llevar estilos de vida más saludables, lo que incluye alimentación balanceada y realizar actividad física. En consecuencia, es importante que todas las personas que estén por comenzar un plan de ejercicio reciban asesoramiento adecuado para prevenir este padecimiento. Asimismo, es importante alertar a entrenadores y médicos de primer contacto para que estén familiarizados con esta enfermedad; en primer lugar para que sean capaces de proporcionar las medidas necesarias para su prevención (hidratación adecuada), así como establecer rutinas de baja intensidad que vayan aumentando poco a poco la carga de trabajo en los pacientes principiantes y, en segundo lugar, para que sean capaces de reconocerla y referir al paciente de manera inmediata con médicos especializados.

REFERENCIAS

1. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. BMJ 1941; 1: 427. doi: 10.1136/bmj.1.4185.427
2. Criddle LM. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. Crit Care Nurse 2003; 23: 14-30.
3. Koçer M, Karakısa H, Avcı A, Satar S. Rhabdomyolysis. Arch Med Rev J 2016; 25(4): 586-607
4. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med 2009; 67: 272
5. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Critical Care 2014; 18(3): 224. doi: 10.1186/cc13897
6. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, et al. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. Am J Med 1992; 92: 458. doi: 10.1016/0002-9343(92)90740-3
7. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. Medicine (Baltimore) 2005 Nov;84(6):377-85. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41
8. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Ochsner J 2015; 15(1): 58-69
9. Honda S, Kawasaki T, Kamitani T, Kiyota K. Rhabdomyolysis after high intensity resistance training. Intern Med 2017; 56(10): 1175-1178. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7636
10. Greenberg J, Arneson L. Exertional rhabdomyolysis with myoglobinuria in a large group of military trainees. Neurology 1967; 17: 216-222. doi: 10.1212/wnl.17.3.216
11. Lin AC, Lin CM, Wang TL, et al. Rhabdomyolysis in 119 students after repetitive exercise. Br J Sports Med 2005; 39: e3. doi: 10.1136/bjsm.2004.013235
12. Koizumi T, Nomura H, Kobayashi T, et al. Fatal rhabdomyolysis during mountaineering. J Sports Med Phys Fit 1996; 36: 72-74
13. Springer BL, Clarkson PM. Two cases of exertional rhabdomyolysis precipitated by personal trainers. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1499-1502. doi: 10.1249/01.MSS.0000084428.51143.8C
14. Frucht M. Challenge, 110 deep knee bends; reward, rhabdomyolysis. N Engl J Med 1994; 2(330): 1620-1621. doi: 10.1056/NEJM199406023302222
15. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. Sports Med 2007; 37: 361-363. doi: 10.2165/00007256-200737040-00022
16. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. Crit Care 2005; 9: 158-69. doi: 10.1186/cc2978
17. Rawson ES, Clarkson PM, Tarnopolsky MA. Perspectives on exertional rhabdomyolysis. Sports Med 2017; 47(1): S33-S49. doi: 10.1007/s40279-017-0689-z
18. Schiff HB, MacSearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. Q J Med 1978; 47: 463-472
19. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic, evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve 2015; 51(6): 793-810. doi: 10.1002/mus.24606

20. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rhabdomyolysis: Review of literature. Neuromuscul Disord 2014; 24(8): 651-659
21. Cutler TS, DeFilippis EM, Unterbrink ME, Evans AT. Increasing incidence and unique clinical characteristics of spinning-induced rhabdomyolysis. Clin J Sport Med 2016; 26(5): 429-431. doi: 10.1097/JSM.0000000000000281
22. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. Muscles Ligaments Tendons J 2013; 3(4): 303-312
23. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Critical Care 2016; 20: 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5
24. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Bartaloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Nephrol 2016; 20(2): 153.161. doi: 10.1007/s10157-015-1204-1
25. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009; 361(1): 62-72. DOI: 10.1056/NEJMra0801327
26. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med 2010; 48(6): 749-756. doi: 10.1515/CCLM.2010.151
27. Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. Ther Apher Dial 2013; 17: 391-5. doi: 10.1111/1744-9987.12084
28. Long S, Garrett J, Bhargava P, Aguilar G, Simoncini A, Sangster G. Multimodality imaging findings in rhabdomyolysis and a brief review of differential diagnoses. Emerg Radiol. 2017; 24(4): 387-392. doi: 10.1007/s10140-017-1512-8
29. Tietze DC, Borchers J. Exertional rhabdomyolysis in the athlete: A clinical review. Sports Health 2014; 6(4): 336-339. doi: 10.1177/1941738114523544
30. Zimmerman J, Shen M. Rhabdomyolysis. Chest 2013; 144(3): 1058-1065. doi: 10.1378/chest.12-2016
31. Ozdemir S, Ocal O, Aksel G. Evaluation of rhabdomyolysis patients who opted for emergency services. North Clin Instanb 2017; 4(3): 257-261. doi: 10.14744/nci.2017.85619
32. O'Connor FG, Brennan FH Jr, Campbell W, Heled Y, Deuster P. Return to physical activity after exertional rhabdomyolysis. Curr Sports Med Rep 2008; 7: 328-331. doi: 10.1249/JSR.0b013e31818f0317
33. Maysaa A, Basem R. Resistance exercise-induced rhabdomyolisis: Need for immediate intervention and proper counselling. Australian Family Physician 2016; 45(12): 898-901
34. Myer GD, Quatman CE, Khoury J, Wall EJ, Hewett TE. Youth *versus* adult 'weightlifting' injuries presenting to United States emergency rooms: Accidental versus nonaccidental injury mechanisms. J Strength Cond Res 2009;23(7):2054-60. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181b86712
35. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Perez-Quilis C, et al. Effects of allopurinol on exercise-induced muscle damage: new therapeutic approaches? Cell Stress Chaperones 2015;20(1):3-13. doi:10.1007/s12192-014-0543-2

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3201

Caso clínico
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 585-595.

Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica

Severe pneumonia due to COVID-19 cured with conscious proning and tocilizumab. A report of a case and review of the pharmacological therapeutic evidence.

Luis Del Carpio-Orantes,[1] Olga González-Segovia,[1] Fernando Mojica-Ríos,[1] Marco Pio Suárez-Mandujano,[1] Manuel Martínez-Rojas,[2] Jorge Samuel Cortés-Román,[2] Oscar Rodrigo Jiménez-Flores,[2] Samuel Pascual-Epigmenio,[2] Raymundo Ramírez-Rojas,[2] Mario Antonio Ataxca-González[2]

Resumen

ANTECEDENTES: A finales de diciembre de 2019 se describió el primer brote de neumonías atípicas en Wuhan, China, con la posterior detección del agente del género coronavirus, hoy día denominado SARS-CoV-2 y su cuadro COVID-19.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 41 años de edad afectado por COVID-19 en forma de neumonía grave (CORADS 6), que no tuvo respuesta a fármacos convencionales y solo agregaron comorbilidad (prolongación del segmento QT), por lo que ameritó estrategia ventilatoria no invasiva en modalidad prono conciente aunado a administración de tocilizumab, con adecuada evolución clínica, gasométrica y tomográfica; actualmente el paciente cursa sin secuelas pulmonares.

CONCLUSIONES: Aún faltan muchos estudios clínicos controlados para poder demostrar la utilidad concreta de un fármaco específico y la evidencia actual hace abandonar esquemas propuestos inicialmente; sin embargo, algunos fármacos aún pudieran tener cierta utilidad en casos leves a moderados.

PALABRAS CLAVE: Neumonía; COVID-19; tocilizumab.

Abstract

BACKGROUND: At the end of December 2019 it was described the first outbreak of atypical pneumonias in Wuhan, China, with the following detection of the agent of the genus coronavirus, today denominated SARS-CoV-2 and its disease COVID-19.

CLINICAL CASE: A 41-year-old male patient affected by COVID-19 in the form of severe pneumonia (CORADS-6), who had no response to conventional drugs that only added comorbidity (QT prolongation), deserving non-invasive ventilatory strategy in the prone and conscious mode, combined with the administration of tocilizumab, presenting adequate clinical, blood gas, and tomographic evolution, currently without pulmonary sequelae.

CONCLUSIONS: Many controlled clinical studies are still lacking in order to demonstrate the concrete utility of a specific drug and the current evidence leads to abandoning initially proposed schemes; however, some drugs may still have some utility in mild to moderate cases.

KEYWORDS: Pneumonia; COVID-19; Tocilizumab.

[1] Departamento de Medicina Interna.
[2] Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Luis Del Carpio Orantes
Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Del Carpio-Orantes L, González-Segovia O, Mojica-Ríos F, Suárez-Mandujano MP y col. Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 585-595.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

ANTECEDENTES

A finales de diciembre de 2019 se describió el primer brote de neumonías atípicas en Wuhan, China, con la posterior detección del agente del género coronavirus, hoy día denominado SARS-CoV-2 y su cuadro COVID-19, caracterizado principalmente por cuadros respiratorios que pueden catalogarse como leves en 80% de los casos, moderados (ameritan estancia hospitalaria) en 15% y neumonías graves en 5% de los casos (ameritan manejo en terapia intensiva, intubación, fármacos parenterales, soporte vital, entre otros).

La enfermedad es ocasionada por un virus ARN monocatenario positivo, del orden Nidovirales, de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, de la que se desprenden cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus, de éstos existen siete cepas registradas de coronavirus que pueden ocasionar infección en humanos (CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL63, CoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2); de estas cepas tres tienen importante potencial pandémico, condicionando afectación importante a la humanidad en periodos distintos, SARS (síndrome respiratorio agudo severo) condicionado por SARS-CoV-1 en 2003 con más de 8090 casos, 774 muertes e índice de letalidad del 10%; MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), condicionado por el coronavirus del mismo nombre, que en 2012 tuvo su mayor auge con 2494 casos, 858 defunciones y letalidad de 35% y actualmente COVID-19, causado por SARS-CoV-2, con más de 5,371,000 casos y más de 344,000 defunciones y letalidad global de 6.7%.[1]

Según diversos metanálisis de la experiencia china, se sitúan como los principales factores de riesgo las enfermedades crónico-degenerativas (principalmente diabetes mellitus, hipertensión), así como obesidad y enfermedades cardiovasculares, paradójicamente algunos reportes mencionan a la población neumópata como de baja afectación. En latitudes americanas y europeas éstos han variado, en un estudio boliviano sitúan como los principales factores de riesgo a los mayores de 60 años e hipertensos, curiosamente los diabéticos no fueron muy afectados.

Sin embargo, a medida que avanza la pandemia, se han visto casos graves incluso en personas sanas, jóvenes, atléticas, por lo que se han considerado otros factores, como el estado inmunológico o genéticos.

Los síntomas principales pertenecen an la esfera respiratoria; los principales son: tos, disnea, anosmia-disgeusia, malestar faríngeo, disnea de grado diverso, entre otros. Otro de los síntomas principales es la fiebre y ataque al estado general. En menor medida se han reportado diarrea, dolor abdominal, incluso abdomen agudo, dermatosis diversas e insuficiencias orgánicas en los casos graves, incluso con sepsis agregada, coagulación intravascular diseminada y otros fenómenos trombóticos que implican alta mortalidad.[2,3]

Respecto del diagnóstico, la sospecha clínica es importante, aunque en el escenario pandémico prácticamente todos los enfermos pueden ser sospechosos de COVID-19 hasta demostrar lo contrario; se han reportado cuadros típicos respiratorios y atípicos que pueden iniciar con dolor abdominal, malestar urinario o de otras índoles distintas a la esfera pulmonar, por lo que la agudeza clínica debe ser precisa; se confirma por estudios de laboratorio básicos, como la citometría hemática donde destaca principalmente linfopenia, leucopenia o leucocitosis, así como elevación de reactantes de fase aguda, como VSG, PCR, DHL y otros más específicos, como dímero D y ferritinemia; además, estudios confirmatorios por técnicas de qPCR-RT y la

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

tomografía simple de tórax, que arroja datos de neumonía viral en etapas tempranas y casos leves con el patrón de vidrio despulido y en casos graves zonas de consolidación que pueden tener diversas localizaciones en el parénquima pulmonar incluso peribronquiales, siendo los principales estudios de certeza, incluso complementándose para lograr un mejor y pronto diagnóstico.

Todos los casos se han tratado con esquemas farmacológicos no bien estandarizados, debido a que no aún no existe un tratamiento avalado plenamente para su administración, basando en experiencias previas de coronavirus pandémicos, como SARS y MERS; sin embargo, el actual coronavirus parece discernir de sus antecesores en diversas situaciones, como sus mecanismos de transmisión, entrada a la célula hospedera, afectación multiorgánica, catalogándose actualmente como neumotrópico, neurotrópico, enteropático, epiteliotrópico, probable teratógeno, entre otros.

Preocupante es, además, que, ante la falta de un tratamiento de elección, muchos fármacos son probados *in vitro* y luego llevados a la esfera clínica o por experiencias pandémicas previas se han prescrito fármacos que en ese momento sirvieron para contener dichas pandemias; sin embargo, varios de ellos han demostrado, además de escasa o nula eficacia *in vivo*, causar efectos adversos que pueden agregar comorbilidad a los casos graves limitando y desechando las pocas opciones terapéuticas.

Se comunica el caso de un paciente con neumonía grave por COVID-19 confirmado, quien fue tratado con diversos esquemas orales sin respuesta y con efectos adversos, que finalmente respondió a tratamiento combinado, por un lado, con estrategia ventilatoria con prono-consciente y la administración de tocilizumab, con lo que tuvo evolución adecuada.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, con obesidad grado 3, sin enfermedades crónico-degenerativas aparentemente, trabajador de la salud y médico en contacto con enfermos de neumonías atípicas a finales de marzo e inicios de abril de 2020 y posteriormente enfermos con neumonía por COVID-19 confirmados; inició su cuadro el 9 de abril con tos seca y malestar faríngeo, se agregaron fiebre de 38°C y ataque al estado general el día 10, fue incapacitado por sospecha de COVID-19, se tomó muestra para confirmación y se envió a aislamiento domiciliario iniciando esquema con oseltamivir (75 mg cada 12 horas/5 días) y azitromicina (500 mg/día/5 días); tuvo evolutivamente anosmia, disgeusia, persistencia de tos y fiebre, al día 15 se agregó disnea a esfuerzos medianos con desaturación de 85%, lo que obligó a que recibiera atención hospitalaria, ya con evidencia de neumonía viral por imagen en vidrio despulido en la radiografía de tórax y una primera tomografía de tórax que reportó la imagen de vidrio despulido comentada, aunado a zona de consolidación incipiente en la región basal izquierda (Corads 5); el paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos, donde se ajustó tratamiento con cloroquina (150 mg/12 horas) y lopinavir-ritonavir (200/50 mg cada 12 horas), así como oxigenoterapia por gasometría que demostró hipoxemia y lesión pulmonar aguda (PAFI 162, pO_2 65 mmHg); por la mala evolución, fue necesario llegar a la posición en prono consciente aunado a oxígeno con mascarilla y nebulizador (4 horas en prono, 2 de descanso, en nocturno al menos 6 horas en pronación); se tomó control tomográfico cinco días después reportando empeoramiento de las lesiones en vidrio despulido, así como zonas de consolidación pulmonar distribuidas en diversos lóbulos y en forma bilateral con mayor afectación de la base pulmonar izquierda (Corads 6, qPCR-RT positiva a SARS-CoV-2). Desde

su ingreso mostró reactantes de fase aguda elevados (PCR, DHL) que se complementaron con ferritina, dímero D elevados y, debido al empeoramiento tomográfico y no respuesta farmacológica oral, se decidió la administración de tocilizumab (monodosis de 800 mg) y metilprednisolona (125 mg/día), con evolución adecuada en cuanto a la oxigenación y la imagen pulmonar; una tercera tomografía reportó mejoría de las áreas de consolidación, persistiendo y predominando aún zonas de vidrio despulido y atelectasias basales. Se reportaron hiperglucemia desde antes del arribo al hospital y se corroboró elevación de hemoglobina glucosilada que confirmó el cuadro de diabetes mellitus 2, además, se observó prolongación del QT y bradicardia asintomática al día 9 de la ingesta de cloroquina y lopinavir-ritonavir, por lo que se suspendieron. La evolución fue hacia la mejoría clínica y radiológica, por lo que se egresó de la unidad para continuar vigilancia y aislamiento domiciliario, por los riesgos inherentes trombóticos se dejó esquema con rivaroxabán y ácido acetil salicílico, manejo con insulina glargina y automonitoreo. Seis semanas después del inicio de los síntomas se realizó espirometría simple y telerradiografía de tórax que se reportaron como normales, con adecuado control glucémico (**Cuadros 1 y 2 y Figura 1**).

DISCUSIÓN

Desde el inicio del brote de COVID-19 y tras identificarse al SARS-CoV-2 como el causal y hasta entonces desconocido, hoy se sabe que está más emparentado filogenéticamente con SARS-CoV-1 el productor de SARS, por lo que los primeros esquemas terapéuticos se basaron en esa relación; sin embargo, tras la evidencia acumulada muchos fármacos se han descartado por su nulo o escaso efecto terapéutico o por condicionar efectos adversos, los esquemas desde un inicio hasta los actuales son:

Macrólidos y otros antibióticos

Por su efecto antiviral secundario identificado en algunos estudios y por haberse administrado en algunos casos durante la pandemia de SARS-CoV y MERS-CoV, estos antibióticos inicialmente se propusieron para el tratamiento de COVID-19, los principales propuestos son: azitromicina, carrimicina y claritromicina; sin embargo, la evidencia actual ha refutado su utilidad, incluso se mencionan complicaciones cardiovasculares (prolongación del QT, arritmias diversas, etc.) y en combinación con otros fármacos pueden elevar la mortalidad de los pacientes afectados por COVID-19. Otros antibióticos que se están prescribiendo actualmente son los glucopéptidos, principalmente teicoplanina que, en la pandemia de MERS demostró cierta eficacia, se están realizando estudios en COVID-19, pero hasta el momento no hay evidencia que respalde su administración.[4-6]

Inhibidores de neuraminidasas y otros antivirales anti-influenza

Inicialmente se les concedió cierto potencial anti COVID-19, principalmente a oseltamivir, zanamivir y peramivir; sin embargo, no demostraron eficacia clínica como agentes de tratamiento contra la coronavirosis y actualmente se desaconseja su administración. Ribavirina ha demostrado un efecto modesto en casos leves disminuyendo las concentraciones de hemoglobina. Favipiravir, otro agente antiviral prescrito en casos de influenza, ha demostrado aliviar los síntomas clínicos y aumentar la recuperación, así como disminuir la progresión a cuadros respiratorios severos. Por último, umifenovir (Arbidol) es otro fármaco anti-influenza que ha demostrado efectividad en tratar casos de pacientes afectados por COVID-19 solo o en combinación con antirretrovirales; sin embargo, aún se necesita más evidencia clínica para afirmar su mayor utilidad.[5,7,8]

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

Cuadro 1. Síntomas, tratamientos y acciones terapéuticas realizadas.

Cuadro 2. Resultados de laboratorio y gabinete

	10-04-20	13-04	15-04	16-04	17-04	18-04	19-04	20-04	21-04	23-04	26-04	27-04	18-05
Hb/Hto (g/%)	14.3/44.4	15.9/48.7		15.3/45.9	14.6/43.2	13.5/40.4	13.5/40.3	14.3/41.9	14.5/43.1	13.9/41.6			14/41
Leucocitos	6,800	7,300		7,300	7,700	10,400	11,600	7,600	6,800	16,100			7,500
Linfocitos	2,040	1,610		1,310	1,200	1,210	1,180	1,150	1,320	1,140			2,500
Plaquetas	180,000	156,000		158,000	171,000	173,000	191,000	256,000	306,000	376,000			330,000
Glucosa (mg)		215		194	161	162	131	156	185	332			100
Hb1Ac (%)									10.17%				
Urea/Cr (mg)		19/0.8		21/0.7	13/0.6	13/0.6	13/0.6	19/0.5	20/0.6	32/0.6			30
Na/K (mmol)				140/3.8	143/4.2	138/4.1	143/4.2	139/4.1	139/4	138/5.2			
BT/BD (mg)				0.3/0.2	0.4/0.2	0.4/0.2	0.4/0.2		0.5/0.2	0.2/0.1			
ALT/AST (U)				71/62	69/65	56/49	41/35		65/50	57/25			
DHL (U)		425		612	817	849	792	812	670	509		481	220
VSG (mm/h)					35			43		46			
CPK (U)				153				66	58	169			
CK-MB (U)									22	13			
PCR		24 mg			Positiva			Negativa		Negativa		Negativa	Negativa
Dímero D (ng)						922		481.2				309.1	
Ferritina (ng)						1220		833				417	
Procalcitonina (ng)								0.11				0.05	
Fibrinógeno (mg)									900				
Hemocultivo urocultivo									Negativo				
Influenza A, B, H1N1	Negativo												
RT-qPCR SARS-CoV-2			Positivo										Negativo
Telerradiografía de tórax			Sugerente										Normal
TAC tórax				CORADS-5					CORADS-6		CORADS-3		
Espirometría													Normal

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

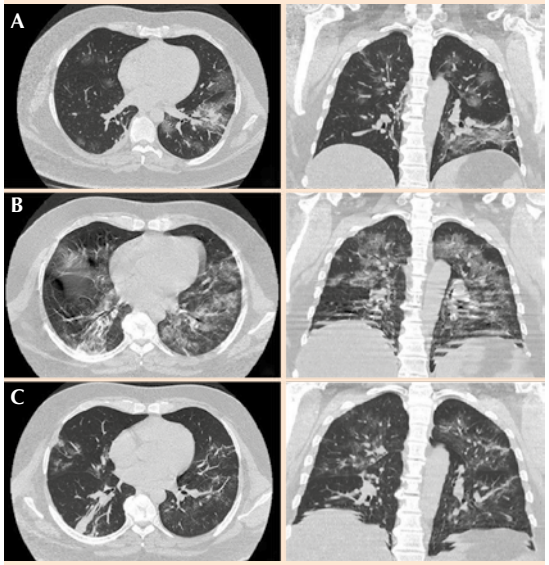


Figura 1. Evolución tomográfica: **A.** 16 de abril, lesiones en parches de vidrio despulido bilaterales y en diversos lóbulos pulmonares, consolidación basal izquierda. **B.** 21 de abril, incremento de las lesiones en vidrio despulido, así como zonas de consolidación en forma generalizada con predominio en el pulmón izquierdo, se aprecia, además, engrosamiento y dilatación bronquial. **C.** 26 de abril, se aprecia disminución importante de las zonas de consolidación pulmonar, prevalece aún la imagen en vidrio despulido disperso en forma bilateral y discreto engrosamiento bronquial basal.

Remdesivir

Es un profármaco que pertenece al grupo de los análogos de nucleótidos, se ha prescrito en brotes de Ébola, así como de otros virus, como el virus de Marburgo, virus sincitial respiratorio y virus de Lassa; de igual forma, demostró utilidad durante los brotes de SARS y MERS, es uno de los principales antivirales actuales en el armamento anti-COVID-19. Ha demostrado aliviar los síntomas y acortar el curso clínico, disminuir la progresión de la enfermedad a formas severas y mejorar el pronóstico incluso en los pacientes en condición críticamente enferma; sin embargo, aún se necesitan más estudios para su indicación plena y hay diversos estudios en marcha.[9-12]

Antimaláricos

De igual forma que los antivirales, los antimaláricos fueron de los primeros fármacos en administrarse como primera línea contra la infección por SARS-CoV-2 por evidencias *in vitro* de efectos antivirales y antiinflamatorios; sin embargo, actualmente se han objetivado complicaciones cardiovasculares y oftálmicas, por lo que su administración se ha desaconsejado en la profilaxis pre y posexposición al virus (trabajadores de la salud) y en el tratamiento de COVID-19 y la única recomendación es en el contexto de un ensayo clínico controlado con evaluación previa a la administración de la función cardiaca y el intervalo QT, porque en combinación con otros fármacos que afectan ese intervalo han condicionado prolongación del mismo, bradicardia, arritmias e incluso torsades de pointes. Un estudio reciente que incluyó más de 96,000 pacientes demostró no solo no haber utilidad de estos fármacos solos o en combinación con macrólidos, sino que además incrementaban el riesgo de mortalidad hospitalaria durante su administración. Otro estudio concluyó que hidroxicloroquina no disminuyó el riesgo de intubación o muerte en pacientes graves.[4,5,13-15]

Antirretrovirales

Los principales fármacos antirretrovirales que se prescribieron al inicio de la pandemia fueron emtricitabina-tenofivir, darunavir, cobicistat y lopinavir-ritonavir, este último fue el principal agente estudiado y administrado solo o en combinación con otros fármacos; sin embargo, la evidencia actual demuestra que no existe beneficio con su aplicación en casos leves o graves (no aceleró significativamente la mejoría clínica, no redujo la mortalidad ni disminuyó la detección del ARN viral faríngeo), aunado a que su administración, principalmente en combinación con otros fármacos, puede acarrear efectos indeseables (cardiovasculares,

dislipidémicos, gastrointestinales y pancreáticos). Algunos autores pugnan por no dejarlo fuera definitivamente, aunque se necesitan más estudios controlados con distribución al azar para definir la utilidad de este fármaco en el tratamiento del COVID-19.[16-19]

Antiparasitarios

De este grupo destaca la ivermectina, fármaco que *in vitro* demostró inhibir fuertemente la replicación del SARS-CoV-2 con una monodosis que condicionó disminución drástica de la carga viral en 48 horas, por lo que fue aprobado por la FDA para su investigación; sin embargo, no existen estudios controlados con distribución al azar que aporten más evidencia al respecto, aunque actualmente está en auge tras la desmitificación que han sufrido los fármacos comentados. Se esperan resultados de estudios controlados con distribución al azar posteriores. Por otra parte, nitazoxanida, otro fármaco antiparasitario con potencial antiviral, probó su utilidad durante la pandemia MERS-CoV, por lo que se ha implementado en COVID-19 con resultados alentadores principalmente en combinación con azitromicina, aún se necesitan más estudios para demostrar plena funcionalidad de ese fármaco.[20,21]

Interferón

Tras los buenos resultados que demostró en las pandemias de SARS-CoV y MERS-CoV, comenzó a administrarse en COVID-19 con aparentes buenos resultados disminuyendo la presencia viral en las vías respiratorias, así como disminuyendo las concentraciones de citocinas proinflamatorias. Se ha estudiado en monoterapia o combinado con otros fármacos, principalmente arbidol y lopinavir-ritonavir, con iguales resultados.[22,23]

Esteroides

Respecto de la administración de esteroides sistémicos, hay resultados dispares, unos apoyan su prescripción principalmente en pacientes críticamente enfermos con síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción orgánica por sepsis secundaria. Sin embargo, algunos autores mencionan que en daño pulmonar severo por SARS-CoV-2 no hay evidencia de su utilidad. Una revisión sistémica y metanálisis concluyó que la administración de esteroides sistémicos en casos graves de COVID-19 se asoció con incremento en la mortalidad, por lo que no aconsejan su administración rutinaria. Respecto de esteroides inhalados, la ciclesonida ha demostrado efectos benéficos en algunos pacientes por su efecto antiinflamatorio local, así como por bloquear la replicación del SARS-CoV-2 en tejido pulmonar; sin embargo, se necesitan más datos y estudios controlados al respecto.[24-27]

Anticuerpos monoclonales

Los principales agentes de este grupo que se han prescrito para el tratamiento de COVID-19 son el bevacizumab y tocilizumab, existe más experiencia con este último y algunos estudios respaldan su administración en casos de neumonía grave y con tormenta de citocinas. Un estudio reciente demostró que, además de mejorar el pronóstico y el curso clínico de la enfermedad en pacientes con neumonía grave, redujo la linfopenia, la disnea y la fiebre, así como las concentraciones de IL-6 y PCR; también hubo mejoría tomográfica en la mayoría de los pacientes.[28-31]

Misceláneos

Existen otros fármacos que pudieran tener ciertos efectos prometedores, pero que por su

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

naturaleza no ha sido posible estudiarlos más a profundidad, como los inhibidores de JAK (fármacos que bloquean la señalización de citocinas, como tofacitinib y ruxolitinib). Anakinra, por su efecto antagonista en el receptor de IL-1, podría tener utilidad en casos de tormenta de citocinas. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel en la modulación de un sistema inmunológico que se encuentra en un estado hiperinflamatorio. De igual forma, otros antivirales como los prescritos en casos de hepatitis virales, como sofosbuvir o ribavirina, podrían tener ciertas indicaciones terapéuticas.[32,33]

Terapia de anticoagulación

Además de la activación de la inflamación, durante la infección por COVID-19 se activa la cascada de la coagulación que predispone a enfermedad trombótica, tanto en las circulaciones venosas como arteriales, debido a la inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis. Debido a lo anterior, se recomienda en pacientes hospitalizados usar anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o anticoagulantes orales, principalmente en sujetos con elevación del dímero D mayor a 1500 ng/mL, la selección del fármaco dependerá del contexto clínico del paciente (administración previo de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, eventos trombóticos previos, cardiopatías, etc.), severidad del cuadro, insuficiencia renal o hepática, plaquetopenia y hemorragia gastrointestinal, uso de terapias de soporte como ECMO o hemodiafiltración continua, resistencia a la heparina asociada con COVID-19. Al egreso del paciente se recomienda mantener la anticoagulación al menos 45 a 60 días por los riesgos trombóticos pos-COVID-19, prefiriéndose los anticoagulantes orales como rivaroxabán, porque no necesitan monitoreo, pueden consumirse en monodosis diarias y facilitan el plan de egreso y manejo ambulatorio.[34-36]

Estas terapias farmacológicas deben añadirse a las terapias diversas de oxigenación consciente (ventilación en prono) o uso de ventilación mecánica asistida, que son las más importantes y se complementan con las anteriores; además, los pacientes críticos pueden requerir otras terapias especiales, como hemodiafiltración venosa continua, membranas de oxigenación extracorpórea, aplicación de plasma fresco convaleciente de enfermos recuperados, entre otras; sin embargo, al igual que las opciones farmacológicas, no hay certeza de su utilidad con indicaciones plenas, por lo que resta esperar resultados de estudios multicéntricos o metanálisis de rigurosa metodología científica.

CONCLUSIÓN

A raíz de la evidencia actual podemos afirmar que aún faltan muchos estudios clínicos controlados para poder demostrar la utilidad concreta de un fármaco específico y la evidencia actual hace abandonar esquemas propuestos inicialmente; sin embargo, algunos fármacos aún pudieran tener cierta utilidad en casos leves a moderados debiéndose tener precauciones por los efectos adversos que pudieran ocurrir más en combinación de fármacos, reservándose en los casos de neumonías graves, además del manejo ventilatorio invasivo o no invasivo, que es de suma relevancia aunado a la anticoagulación, fármacos que se hayan mostrado más promisorios, que desafortunadamente son difíciles de obtener por su alto costo y algunos por no estar disponibles en todas las regiones geográficas; los más representativos son tocilizumab y remdesivir. Se esperan resultados de estudios multicéntricos y controlados, como el caso del estudio Solidarity,[37] que es un ensayo clínico internacional en el que participan más de 90 países, puesto en marcha por la Organización Mundial de la Salud y sus asociados para encontrar un tratamiento eficaz contra COVID-19. Se pretende reducir los tiempos burocráticos

que llevan habitualmente los estudios clínicos controlados con objeto de tener información confiable en menor tiempo que ayude a combatir la actual pandemia, en los que se demostrará fehacientemente si fármacos como remdesivir, lopinavir, interferón e hidroxicloroquina (la cloroquina fue eliminada por su nula acción y alta toxicidad) tienen utilidad o se desecharán, aunque algunos estudios comienzan a dar evidencia al respecto. Debemos estar pendientes de la información que se genera día a día con objeto de tener mayores opciones terapéuticas y mejor pronóstico para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-pathogen interaction. Annu Rev Microbiol 2019; 73: 529-557. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. JAMA 2020; 10.1001/jama.2020.2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020; 34: 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
4. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 1]. JAMA Cardiol 2020; e201834. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834
5. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers [published online ahead of print, 2020 May 7]. Therapie 2020;S0040-5957(20)30091-3. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002
6. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? Int J Antimicrob Agents 2020; 55(4): 105944. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
7. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaei M, Eslami M. A global treatment for coronaviruses including COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. J Cell Physiol 2020; 10.1002/jcp.29785. doi: 10.1002/jcp.29785
8. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. Int J Antimicrob Agents 2020;105998. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
9. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. Travel Med Infect Dis 2020; 101647. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101647
10. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S. Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19 [Remdesivir for patients with severe COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. Internist (Berl) 2020; 1-2. doi:10.1007/s00108-020-00800-5
11. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2] [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. Rev Esp Quimioter 2020;reina01apr2020. doi:10.37201/req/098.2020
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
13. Qaseem A, Yost J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Should clinicians use chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin for the prophylaxis or treatment of COVID-19? [published online ahead of print, 2020 May 13]. Ann Intern Med 2020; 10.7326/M20-1998. doi:10.7326/M20-1998
14. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
15. Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
16. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. J Infect 2020; S0163-4453(20)30188-2. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.060
17. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. J Infect 2020; S0163-4453(20)30113-4. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002
18. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
19. Stower, H. Lopinavir–ritonavir in severe COVID-19. Nat Med 2020; 26: 465. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0849-9

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327

20. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. Antiviral Res 2020; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
21. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. Pharmacol Res 2020; 157: 104874. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104874
22. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv 2020 Apr. 10. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580
23. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, Ng Y-Y, Lo J, Chan J, Tam AR, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an openlabel, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4
24. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395(10223): 473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
25. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. J Infect 2020; S0163-4453(20)30191-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
26. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. J Infect Chemother 2020; 26(6): 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007
27. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016
28. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117(20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
29. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. J Transl Med 2020; 18(1): 165. Published 2020 Apr 14. doi:10.1186/s12967-020-02333-9
30. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 5]. J Med Virol 2020; 10.1002/jmv.25964. doi: 10.1002/jmv.25964
31. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. J Med Virol 2020;10.1002/jmv.25897. doi: 10.1002/jmv.25897
32. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
33. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. Life Sci 2020; 248: 117477. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117477
34. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN, Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. J Am College Cardiol 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001
35. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit [published online ahead of print, 2020 May 22]. J Thromb Thrombolysis 2020; 10.1007/s11239-020-02145-0. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0
36. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et-al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031
37. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

Caso clínico
Med Int Méx. 2020; 36 (4): 596-606.

Manejo integral del paciente con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva en un hospital de segundo nivel de atención

Integral management of COVID-19 patients at the intensive care unit of a second-level hospital.

Germán Ordoñez-Espinosa,[1] Ana Gabriela Gallardo-Hernández,[2] Ana Luisa Hernández-Pérez,[3] Cristina Revilla-Monsalve,[2] Manuel Gerardo Bermúdez-Ochoa,[3] Nancy Edith Mejía-Velázquez,[1] Inés López-Islas,[1] Norma Angélica Hernández-Hernández,[1] Alma Nayeli Guevara-García,[1] Lillián Reveles-Zavala,[4] Juan Carlos De la Cerda-Ángeles,[1] Abraham Juan Maxil-Sánchez[1]

Resumen

ANTECEDENTES: La pandemia de COVID-19 se desarrolló muy rápido, el día 27 de mayo había 78,023 casos positivos y 8597 muertes en México, por lo que muchos de los pacientes graves deben ser atendidos también en hospitales de segundo nivel. En este estudio desarrollamos una estrategia de manejo integral del paciente grave con COVID-19 específica para hospitales de segundo nivel. Los pacientes COVID-19 manifiestan respuesta inflamatoria sistémica, principalmente a nivel pulmonar, lo que merma la perfusión tisular, por lo que el objetivo principal del manejo del paciente grave COVID-19 fue garantizar la adecuada perfusión tisular y mantener estabilidad hemodinámica para evitar complicaciones en órganos y sistemas, como arritmias cardiacas o prolongación del segmento QT, que se manifiestan como efecto secundario de algunos de los tratamientos contra COVID-19, así como el adecuado equilibrio hidroelectrolítico y hemodinámico para minimizar el riesgo de incidencia de lesión renal.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican tres casos clínicos atendidos de la unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital General Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

CONCLUSIONES: En este estudio se presentan estrategias para el tratamiento de estos pacientes solo con monitoreo no invasivo y se ofrecen medidas de ventilación mecánica sin reclutamiento alveolar.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; ventilación mecánica; insuficiencia renal.

Abstract

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic developed rapidly, on 27 May there were 78,023 positive cases and 8597 deaths in Mexico, many of the seriously ill patients have been attended in secondary health care facilities. In this study, we developed a comprehensive management strategy for the critically ill patient with COVID-19 specific for second-level hospitals. COVID-19 patients present a systemic inflammatory response, mainly at the pulmonary level, thus reducing tissue perfusion. Therefore, the main objective of managing the seriously ill patient COVID-19 was to guarantee adequate tissue perfusion and maintain hemodynamic stability to avoid complications in organs and systems such as cardiac arrhythmias or QT segment prolongation, which are presented as a side effect of some of the treatments for COVID-19, as well as an adequate hydroelectrolytic and hemodynamic balance to minimize the risk of incidence of kidney injury.

CLINICAL CASES: This paper report the case of three patients care at the intensive care unit of General Hospital Enrique Cabrera of Mexico City.

CONCLUSIONS: This study presents strategies for the treatment of these patients only with non-invasive monitoring and offers measures of mechanical ventilation without alveolar recruitment.

KEYWORDS: COVID-19; Respiration, artificial; Renal failure.

[1] Médico adscrito al Hospital General Enrique Cabrera, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
[2] Investigador adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.
[3] Médico adscrito al Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[4] Médico adscrito, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Recibido: 28 de mayo 2020
Aceptado: 2 de junio 2020

Correspondencia
Ana Luisa Hernández Pérez
aluisahp@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Ordoñez-Espinosa G, Gallardo-Hernández AG, Hernández-Pérez AL, Revilla-Monsalve C y col. Manejo integral del paciente con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva en un hospital de segundo nivel de atención. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 596-606.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

ANTECEDENTES

En diciembre del 2019 ocurrió un brote de coronavirus (COVID-19) en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, que rápidamente se propagó a otras partes del mundo.[1] El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo la declaratoria de pandemia. El 27 de mayo de 2020 la OMS reportó 5,690,182 casos confirmados de COVID-19 y 355,575 defunciones en todo el mundo. En México, a la misma fecha, se reportaron 78,023 casos positivos y 8597 muertes.[2] Hasta esa fecha México tenía 616 casos por millón de habitantes; sin embargo, en países donde la epidemia lleva más tiempo de evolución esta cifra se elevó a más de 4700 casos por millón de habitantes, como en Singapur, Estados Unidos, Kuwait, Irlanda, Bélgica y España.

El rápido desarrollo de la pandemia ha impuesto una sobrecarga de trabajo importante para todos los países que han tenido alta incidencia de esta enfermedad. Debido a la forma en que está organizado el sistema de salud en México y el aumento de pacientes con COVID-19, se han implementado medidas especiales para su tratamiento. La mayoría son tratados en consulta externa y con confinamiento en casa o a través de una valoración telefónica del cuadro clínico. En ambos casos se estratifican los factores de riesgo de mal pronóstico y se le dan a conocer al paciente los datos clínicos de alarma, para que, de ser necesario, reciba atención hospitalaria.

Sería ideal que todos los casos graves de COVID-19 fueran atendidos en hospitales de tercer nivel, pero la sobredemanda de estos servicios ha obligado a que estos pacientes sean atendidos también en hospitales de segundo nivel, por lo que debe tomarse en cuenta el tipo de equipamiento y de personal de salud que existe en estos hospitales para generar estrategias efectivas para una evolución satisfactoria de este tipo de pacientes, sobre todo los que requieren ventilación mecánica avanzada y medidas de soporte integral para disminuir la mortalidad de los casos graves. Se comunican tres casos clínicos de la unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital General Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 39 años de edad, peso de 105 kg, talla de 160 cm, de ocupación comerciante en la central de abasto, con fecha de ingreso el 22 de abril de 2020 y egreso el 12 de mayo de 2020.

Diagnósticos de egreso

Choque séptico de origen respiratorio, neumonía atípica de causa mixta: COVID-19 positivo/bacteriana remitida. Obesidad mórbida. Hipertensión arterial sistémica controlada. Insuficiencia renal remitida. Miopatía del paciente en estado crítico remitida.

Antecedentes patológicos de importancia

Hipertensión arterial de diagnóstico reciente sin apego al tratamiento con enalapril, etilismo desde los 18 años con consumo semanal llegando a la embriaguez ocasionalmente. Resto negado.

Inició su padecimiento actual el 17 de abril de 2020 con malestar general, rinorrea, mialgias y artralgias, tuvo mala evolución; 19 de abril se agregaron tos, diaforesis y disnea de medianos a pequeños esfuerzos, ingresando al área de urgencias alerta, con presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 110 lpm, frecuencia respiratoria de 25 rpm, saturación al aire ambiente 72%, aumentó a 89% con oxígeno suplementario con mascarilla a 6 L/min. El 22

de abril, por mala evolución, se decidió manejo avanzado de la vía aérea con requerimiento de PEEP máximo 14 cmH_2O y vasopresor.

Evolución

En los primeros cinco días de su ingreso a UTI, su evolución era inestable, continuó con desaturación, datos de insuficiencia renal aguda, tendencia a la hipertensión e hipertermia; gasométricamente acidosis mixta, tratado con vasoactivo y terapia hídrica; continuó después con evolución hacia la mejoría y se extubó a los 15 días de su ingreso a UTI; fue egresado tres días más tarde a piso (**Figuras 1 y 4**).

Caso 2

Paciente masculino de 42 años de edad, peso de 80 kg, talla de 168 cm, ocupación: mecánico.

Diagnósticos de egreso

Choque séptico de origen respiratorio, neumonía atípica de causa mixta: COVID-19 positivo/bacteriana remitido. Síndrome de insuficiencia respiratoria remitido. Insuficiencia renal remitida. Miopatía del paciente en estado crítico remitida.

Antecedentes de importancia

Refirió ser alcohólico con 20 años de evolución. Resto negado.

Inició su padecimiento actual dos semanas previas a su ingreso a la UTI con fiebre, cefalea intensa, ardor de garganta y escalofrío, después se agregaron mialgias, artralgias y dificultad respiratoria, por lo que el 7 de abril de 2020 ingresó a urgencias con insuficiencia respiratoria aguda, con SpO_2 de 64%, por lo que se inició manejo avanzado de la vía aérea con PEEP alto hasta 12 cmH_2O.

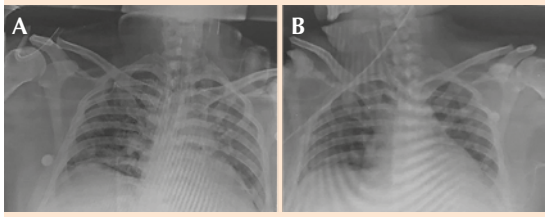


Figura 1. Placa de tórax del paciente 1 al ingreso a la UTI (A) que muestra patrón alvéolo-intersticial difuso de predominio izquierdo. Placa de egreso de la UTI (B) que muestra tenue opacidad focal.

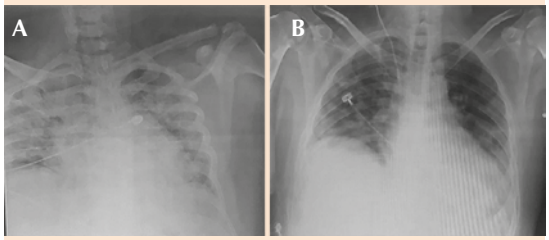


Figura 2. Placa de tórax del paciente 2 al ingreso a la UTI (A) que muestra patrón alvéolo-intersticial difuso bilateral. Placa de egreso de la UTI (B) con tenue aumento de densidad difuso bibasal.

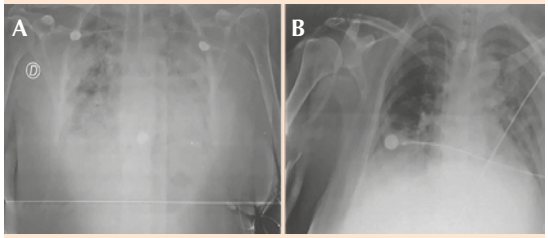


Figura 3. Placa de tórax del paciente 3 al ingreso a la UTI (A) que muestra patrón alvéolo-intersticial difuso bilateral confluente que afecta casi la totalidad de ambos pulmones. Placa de egreso (B) que muestra opacidades alvéolo-intersticial difusas en la región basal y subpleural izquierda y en la región basal derecha.

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

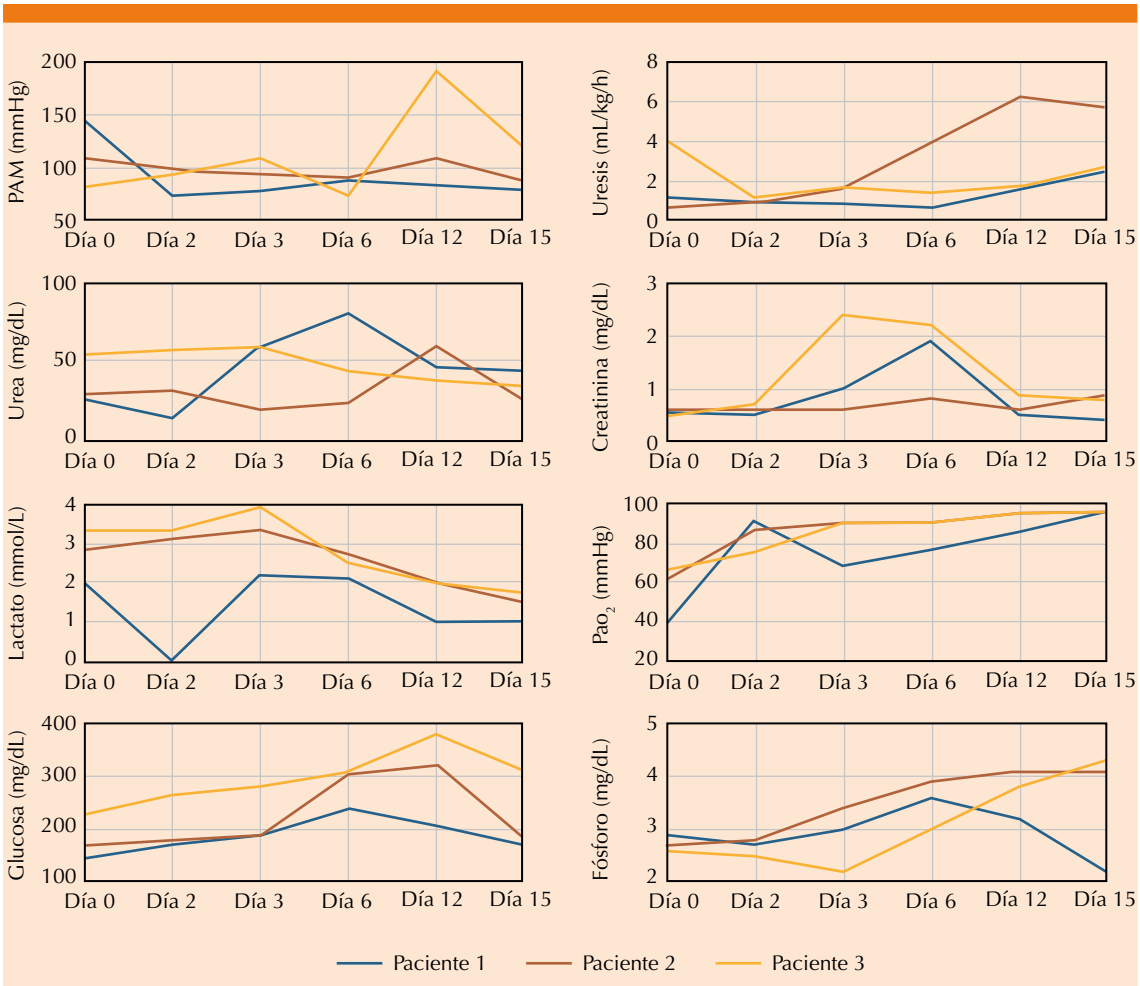


Figura 4. Evolución de los exámenes de laboratorio de los tres pacientes.

Evolución

En la UTI fue tratado con reanimación hídrica y mínimo apoyo de vasoactivos, ventilación mecánica con presión-control, con buena evolución. Se extubó el 16 de abril, presentando delirio hiperactivo, manejado con dexmedetomidina y diazepam ante posible supresión alcohólica con adecuada respuesta. Se egresó a piso (**Figuras 2 y 4**).

Caso 3

Paciente femenina de 51 años de edad, peso de 70 kg, talla de 155 cm, ocupación: hogar.

Diagnósticos

Choque séptico de origen respiratorio, neumonía atípica de causa mixta: COVID-19 positivo/bacteriana remitido. Insuficiencia renal remitida.

Hipertensión arterial sistémica en control. Diabetes mellitus controlada.

Antecedentes

Cocinó con leña por más de 20 años, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, ambos de 10 años de evolución con mal apego al tratamiento.

Inició su padecimiento actual una semana antes de su ingreso con astenia, adinamia y fiebre de 38ºC, tratada solo con paracetamol. El 16 de abril de 2020 llegó al hospital por dificultad respiratoria de pequeños esfuerzos y dolor retroesternal, a la exploración física se encontró con presión arterial de 138/79 mmHg, frecuencia cardiaca de 117 lpm, temperatura de 37.8ºC, SpO_2 79% y con O_2 con mascarilla se elevó a 82%, glucosa de 228 mg/dL. Por insuficiencia respiratoria aguda y acidosis mixta por gasometría se inició manejo avanzado de la vía aérea con PEEP de 12 cmH_2O.

Evolución

Tuvo descontrol metabólico con lesión renal crónica agudizada secundaria a diabetes mellitus tipo 2 descontrolada tratada con insulina, además de hipertermia, por lo que su evolución fue lenta. El 28 de abril se extubó y se continuó con BIPAP manteniéndolo por 48 horas. Fue dada de alta de UTI el 6 de mayo (**Figuras 3 y 4**).

Manejo general del paciente grave

Los pacientes se trataron en el Hospital General Enrique Cabrera de la Ciudad de México entre el 7 de abril y el 9 de mayo de 2020. Se utilizaron los tratamientos estándar internacionales, aunque con el paso del tiempo éstos pueden modificarse a medida que la pandemia se desarrolla y se acumula más evidencia clínica.[3,4]

Al iniciar la atención hospitalaria, todos los pacientes reciben citoprotección gástrica con omeprazol 40 mg cada 12 h por sonda orogástrica (SOG) y modulación del sistema inmunológico con metilprednisolona 1 mg/kg intravenoso (IV), cloroquina 400 mg cada 12 horas por sonda orogástrica y azitromicina 500 mg cada 12 horas por sonda orogástrica o claritromicina 500 mg cada 24 horas por sonda orogástrica, así como ivermectina 6 mg cada 12 horas por dos días por sonda orogástrica.

Para realizar la intubación endotraqueal se administró por vía intravenosa fentanilo 5 µg/kg, midazolam de 0.3 a 0.5 mg/kg y vecuronio 0.1 mg/kg. Se mantuvo al paciente en sedación profunda con infusiones continuas de vecuronio de 0.01 a 0.03 mg/kg/h, fentanilo de 4 a 5 µg/kg/h y midazolam de 0.1 a 0.15 mg/kg/h.

Se privilegió la nutrición enteral y sólo en casos en que esto no fuera posible se utilizó nutrición parenteral, esto garantizó al paciente metabolismo aerobio y aporte de oligoelementos para evitar complicaciones secundarias a la desnutrición.

Tratamiento hemodinámico

El objetivo es lograr la homeostasia del paciente a través de un gasto cardiaco suficiente para garantizar el aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. Idealmente, el monitoreo de este tipo de pacientes debe ser por medio de equipos que miden el gasto cardiaco, el volumen sistólico, la presión venosa central y resistencias arteriales periféricas de manera invasiva. Sin embargo, la vigilancia de variables, como el lactato, la saturación arterial de oxígeno y la uresis horaria es útil en la determinación de hipoxia tisular (**Figura 5**).

La saturación periférica de oxigeno (SpO_2) debe ser mayor a 88% y debe optimizarse el equilibrio ácido base con cristaloides IV. En las primeras 48

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

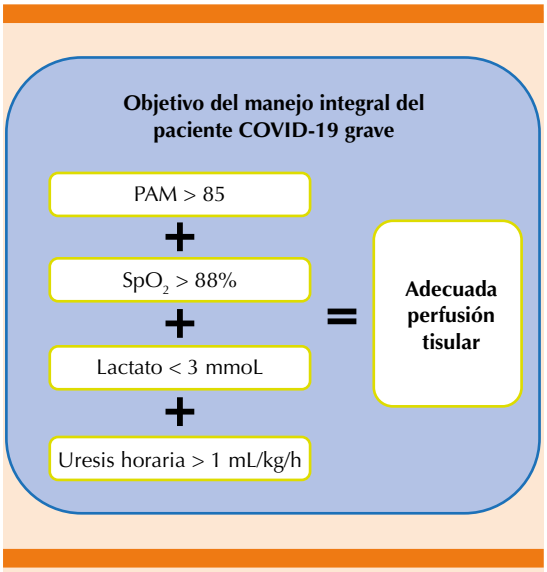


Figura 5. El principal objetivo del manejo integral del paciente COVID-19 grave es garantizar la adecuada perfusión y oxigenación tisular, manteniendo la presión arterial media por arriba de 85 mmHg, evitando la insuficiencia renal aguda y garantizando el equilibrio ácido base e hidroelectrolítico, de tal forma que podría evitarse la aparición de arritmias letales y disminuir la probabilidad de que el segmento QT se prolongue como efecto secundario de la combinación de cloroquina y macrólidos.

horas, en estos casos se utilizó solución Hartman con albúmina (800 mL + 200 mL, respectivamente) administrado en 6 horas; en caso de que la gasometría reportara déficit de base (Bef) de -5 a -10 mmol/L, se administró adicionalmente una carga IV de 500 mL de solución salina a 0.9% en una hora. Cuando la uresis horaria era menor a 0.8 mL/kg/h, se administraron 500 mL de almidón tipo Voluven durante una hora como dosis única por día. Todos los pacientes requirieron vasopresores tipo norepinefrina a dosis de 0.04 a 0.08 µg/kg/min para obtener adecuadas presiones de perfusión, con mayor atención a nivel renal, para evitar necrosis tubulointersticial. Todos los pacientes tuvieron en algún momento datos de insuficiencia renal con ligera elevación de azoados y disminución de los volúmenes urinarios; sin embargo, todos respondieron con manejo médico habitual, furosemide de 0.2 a 0.5 mg/kg cada 8 horas y reposición de líquidos a través de cargas de volumen, evitando la sobrehidratación evaluada a través de datos clínicos, como edema, aumento de secreciones bronquiales o líneas B de Kerley en la placa de tórax. Ninguno de los casos requirió sustitución renal, que se ha correlacionado con incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19.[1]

El tratamiento con cloroquina y azitromicina puede prolongar el segmento QT y, por tanto, aumentar el riesgo de arritmias helicoidales.[5] Para minimizar este riesgo se mantuvieron dentro de los límites normales altos los electrólitos séricos: potasio, magnesio y calcio. En ninguno de los casos reportados se observó la prolongación patológica del segmento QT, ni aumento del automatismo ventricular.

Terapia hidroelectrolítica

El equilibrio de líquidos y electrólitos debe ser estricto para evitar la sobrehidratación y la hipovolemia. La meta principal es mantener la perfusión tisular con presión arterial media (PAM) de 85 mmHg y gasto urinario superior a 1 mL/kg/h para mantener el equilibrio metabólico ácido base, medido a través de la gasometría arterial.[6] Estas acciones están encaminadas a favorecer la reabsorción del bicarbonato y mantener el lactato en concentraciones menores a 3 mmol/L.

Ventilación mecánica

Una vez conectado el paciente al ventilador debe identificarse el comportamiento ventilatorio del paciente, de manera que, en presencia de distensibilidades altas, deben proporcionarse volúmenes corrientes (VC) de 8 a 10 mL/kg de peso y utilizar una fracción inspirada de oxígeno

(FiO_2) hasta del 100%, además, se optimiza la presión positiva al final de la espiración (PEEP por su siglas en inglés) para lograr la mejor SpO_2 posible, teniendo como meta mínima 88%, sin que el paciente muestre deterioro hemodinámico.[7] Los pacientes con distensibilidades bajas se manejan con base en los conceptos de protección alveolar con VC de 4 a 6 mL/kg de peso y FiO_2 del 100%, además de ajustar PEEP con base en la SpO_2.[7] En ambos casos, el objetivo es mantener presiones pico por debajo de 30 cmH_2O y presión de pausa de 28 cmH_2O, para evitar un daño alveolar adicional al que causa el COVID-19. Ambos tipos de pacientes son ventilados de forma individual, buscando el mejor modo ventilatorio posible para cada uno, con el objetivo de obtener los mejores resultados gasométricos posibles, por lo que algunos pacientes se tratan con modo ventilatorio por presión-control y otros con volumen-control.

Debe monitorearse frecuentemente la SpO_2 y la gasometría arterial para garantizar la adecuada oxigenación tisular. Si el resultado no es óptimo, deben reajustarse los parámetros ventilatorios y cambiar el ciclado del ventilador si es necesario (**Figura 6**).

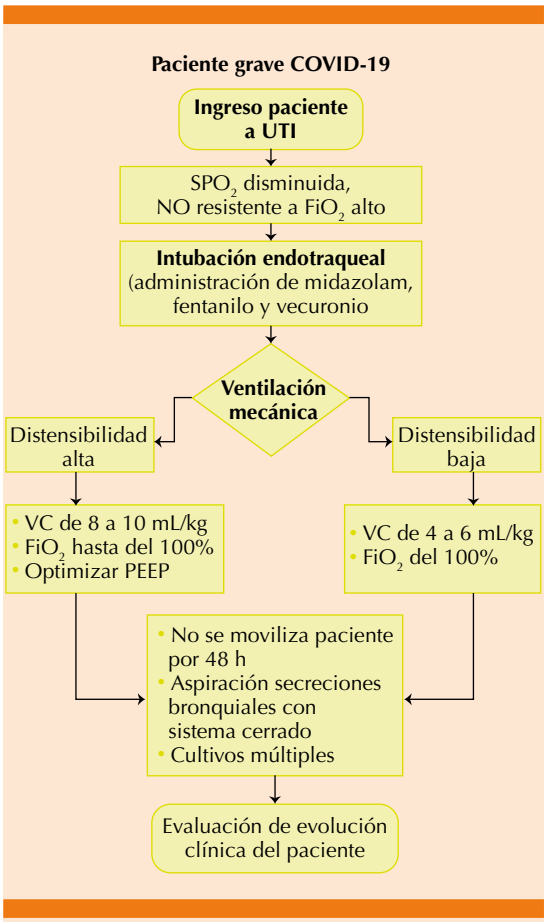


Figura 6. Algoritmo para ventilación mecánica. UTI: unidad de terapia intensiva; VC: volumen corriente; FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; SpO_2: saturación periférica de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

Durante la estancia en UTI, se realizó aspiración traqueo-bronquial con sistema cerrado de acuerdo con las necesidades del paciente y se tomaron cultivos en sangre, orina y de secreción bronquial para decidir si era necesario agregar un tratamiento antimicrobiano porque se han identificado pacientes provenientes de otros hospitales que tienen infecciones activas de gérmenes nosocomiales de alta resistencia, lo que desfavorece el pronóstico de este grupo de pacientes.[8] No se realizó reclutamiento alveolar con técnica de 20/20 o 30/20, porque en los casos de COVID-19 existe baja cantidad de tejido no aireado,[9,10] en consecuencia, la capacidad de reclutamiento es baja y, de hacerlo, el paciente mostraría datos de bajo gasto cardiaco y, por tanto, inestabilidad hemodinámica y desaturación importante.

Tampoco se realizaron micronebulizaciones con medicamentos broncodilatadores por la escasa utilidad y el aumento de riesgo de aerosoles en el ambiente que incrementa el riesgo de contaminación al personal.[11,12]

Las primeras 48 horas en la UTI evitamos la movilización del paciente porque hemos observado

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

desaturaciones severas asociadas con trastornos electrocardiográficos y hemodinámicos con el decúbito lateral que son consistentes con lo reportado por Tanabe y colaboradores.[13] Cuando la SpO_2 es menor a 90% las recomendaciones internacionales sugieren el decúbito prono,[14-16] incluso desde antes de la intubación,[17] pero en nuestra unidad, por limitaciones técnicas y de personal, no realizamos esta maniobra.

Una larga exposición al vecuronio puede provocar miopatías al paciente,[18,19] por lo que 48 h después de la intubación debe analizarse si existe mejoría clínica, gasométrica y radiológica del paciente y, de ser así, puede disminuirse la dosis del relajante muscular o retirarlo.

Proceso de retiro de la ventilación mecánica

Para evitar las miopatías derivadas de una larga exposición al vecuronio, a las 48 horas puede intentarse retirar el relajante muscular siempre y cuando haya estabilidad hemodinámica, gasométrica y la FiO_2 se encuentre a menos de 80% con PEEP de 8 cmH_2O. Si el paciente tolera el retiro del vecuronio debe mantenerse la sedación moderada con infusión de midazolam de 0.05-0.1 mg/kg/h y analgesia con fentanilo 3-5 µg/kg/h.

Si en las siguientes 48 h el paciente tiene adecuados parámetros gasométricos, hemodinámicos y acoplamiento con el ventilador se procede al retiro de la sedación con midazolam, pero continuando con dosis de analgesia con fentanilo 1-3 µg/kg/h o dexmedetomidina de 0.1-0.2 µg/kg/h.

Algunos pacientes tienen desacoplamiento ventilatorio al retirar el relajante muscular, manifestado por deterioro importante de la oxigenación tisular reflejado en la SpO_2 y el incremento del CO_2 medido en la gasometría. Existen dos razones que pueden explicar el desacoplamiento, la primera es la pérdida del PEEP al momento en que el paciente inicia con presión negativa a la inspiración. La segunda causa probable es que aún persista la inflamación alveolar o datos de infección pulmonar no resuelta. Si ocurre desacoplamiento ventilatorio se reinicia la relajación muscular, si es necesario, se ajusta el tratamiento antimicrobiano y en 48 horas se revalorará si es posible retirar el vecuronio.

Extubación

El proceso de extubación normal puede llevar de cinco a ocho días; sin embargo, puede alargarse ante la existencia de miopatía, una infección oportunista o por daño pulmonar severo.

Cuando el paciente esté consciente, con adecuada mecánica ventilatoria, gasométrica y hemodinámicamente estable, puede iniciarse el destete de ventilación mecánica. Este proceso lo realizamos de dos formas:

A. Se cambia de modo asisto-control a modo asistido y se disminuye la frecuencia respiratoria de apoyo paulatinamente hasta cinco respiraciones por minuto (rpm). Se incrementa la sensibilidad del ventilador a 5 cmH_2O y si el paciente se mantiene estable se baja hasta 2 cmH_2O y se cambia la modalidad del ventilador a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés) más soporte de 14 cmH_2O manteniendo el CPAP de 8 cmH_2O. Si el paciente tolera estos parámetros ventilatorios con estabilidad gasométrica y hemodinámica puede continuarse con la disminución paulatina de la presión soporte hasta 6 cmH_2O y CPAP menor a 4 cmH_2O. Cuando haya evidencia de perfusión tisular adecuada puede pasarse a pieza T por espacio de 30 a 60 minutos para después extubarlo y colocarle mascarilla con bolsa reservorio o puntas nasales de alto flujo con 8 a 10 L/min de oxígeno.

B. Se disminuyen el PEEP hasta 5 cmH_2O, si se mantiene la adecuada perfusión tisular puede pasarse el ventilador al modo ventilación intermitente mandataria sincronizada (SIMV por sus siglas en inglés) o CPAP más soporte de 14 cmH_2O. Se continúa la disminución de parámetros ventilatorios hasta lograr pasar a pieza T con filtro, si la tolera por espacio de 30 a 60 min se extuba.

En cualquiera de las dos rutas para el destete ventilatorio se valora la fuerza muscular con la escala de Medical Research Council (MRC);[20] si el paciente muestra franca miopatía, pero se encuentra estable gasométrica y hemodinámicamente, se continúa con apoyo con ventilación mecánica no invasiva con interfase convencional y presión positiva espiratoria (EPAP por sus siglas en inglés) no mayor a 3 cmH_2O y presión positiva inspiratoria (IPAP por sus siglas en inglés) de 8 a 12 cmH_2O. Este apoyo ventilatorio se mantiene 48 horas más y a su vez se van disminuyendo las presiones hasta lo mínimo; al lograrlo, se retira y se continúa con puntas nasales de alto flujo o mascarilla reservorio con oxígeno de 8 a 10 L/min.

En pacientes mayores de 60 años o neumópatas crónicos, el proceso de retiro de la ventilación mecánica (VM) puede ser lento y mostrar algunos intentos de destete fallido, lo que ralentiza el proceso de extubación. Estos pacientes suelen manifestar datos de insuficiencia ventricular, como taquicardia sinusal, incremento del lactato, acidosis metabólica, hipotensión o hipertensión arterial; por lo que se agrega infusión de dobutamina de 2 a 5 µg/kg/min, siempre y cuando esté garantizada la adecuada precarga. La hipofosfatemia se asocia con el fracaso del retiro de la ventilación mecánica,[21] por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas del fósforo de manera estricta.

DISCUSIÓN

El COVID-19 es una enfermedad nueva para los humanos, lo que implica que hasta el momento no existe un tratamiento eficaz que logre la erradicación del virus. En nuestro país es relevante esta pandemia debido a los malos hábitos higiénico-dietéticos de nuestra población, lo que conlleva a un número creciente de padecimientos crónico-degenerativos y factores de riesgo relacionados con el mal pronóstico de los pacientes afectados.

En México la prevalencia en personas mayores de 35 años de hipertensión arterial es 40%, de diabetes mellitus tipo 2 de 32%, de obesidad de 37% y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de 29%.[22] Estos factores de riesgo se han asociado con mal pronóstico y conlleva a mayor complejidad en el manejo de los pacientes graves con COVID-19.[23,24]

La mayor incidencia de COVID-19 en México ha sido en pacientes entre 30 y 60 años,[25] lo que implica un efecto social y económico grave aunado a las complicaciones mencionadas. Los casos comunicados en este reporte son pacientes que estaban en este grupo etario con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva, obesidad, diabetes mellitus e hipertensión mal controlados. Todos mostraron al inicio datos de insuficiencia renal aguda y choque séptico de origen pulmonar, por lo que al ser afectados por el COVID-19 tuvieron respuesta inflamatoria sistémica severa en un organismo con daño renal y pulmonar previo asociado con sus enfermedades de base.

El choque séptico o distributivo se caracteriza por vasodilatación periférica no compensada, con hipoperfusión orgánica. La hipotensión sostenida lleva a glucólisis anaerobia que limita la producción de adenosintrifosfato (ATP). Paradójicamente, la respuesta celular ante el estado de choque aumenta los requerimientos de ATP, principalmente

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

en la bomba Na/K-ATP-asa, lo que en los músculos provoca alteración en la despolarización de la membrana ocasionando fatiga, dolor y miopatía al paciente. La hipotensión provoca menor gasto urinario, disminuyendo en consecuencia la eliminación de elementos formes, entre ellos el lactato. El aumento de la producción de lactato por la glucólisis anaerobia junto con la disminución de la excreción renal del lactato provoca un estado de acidosis sostenido que, a nivel del subendotelio vascular, provoca liberación de óxido nítrico creando mayor vasodilatación, formando así un círculo vicioso.[26]

Para romper el círculo vicioso del choque séptico debe garantizarse la adecuada perfusión tisular manteniendo el lactato por debajo de 3 mmol/L, SpO_2 mayor a 88%, PAM mayor a 85 mmHg y gasto urinario mayor de 1 mL/kg/h (**Figuras 4 y 5**).

Diversos medicamentos o esquemas de tratamiento se han propuesto contra la infección de COVID-19 y a medida que exista nueva evidencia clínica y científica se desarrollarán nuevos tratamientos.[3,4,27] A la fecha todavía no existe un tratamiento específico contra la infección de COVID-19, por lo que nuestros esfuerzos estuvieron encaminados a modular la respuesta inflamatoria y apoyo multisistémico temprano.

Los parámetros de ventilación mecánica están relacionados con el tipo de distensibilidad pulmonar que tuvo cada paciente, dividiéndose en alta y baja distensibilidad;[7] sin embargo, los pacientes de este estudio ya tenían daño pulmonar previo, por tabaquismo y exposición al humo de leña, por lo que se incrementó la complejidad del manejo. Aunque la bibliografía internacional recomienda colocar al paciente en posición prona durante 30 minutos para mejorar la ventilación y saturación de oxígeno,[28,29] en estos casos no se realizó porque tenían inestabilidad hemodinámica. En la infección por COVID-19 se lesiona frecuentemente el intersticio pulmonar, lo que ocasiona baja elasticidad y, por ende, baja relación ventilación/perfusión.[29] Estas lesiones algunas veces son evidentes en las placas simples de tórax de rayos X y pueden confirmarse por medio de una tomografía axial computada (TAC),[10] por lo que realizar un reclutamiento alveolar no es útil en este tipo de pacientes y no se utilizó en ninguno de los casos reportados.

En los tres casos exitosos reportados, los pacientes tuvieron miopatías, pero al mantenerse estables se decidió el destete de ventilación mecánica. Solo los pacientes 1 y 3 requirieron continuar con ventilación no invasiva y también tuvieron mayor tendencia a la hiperglucemia y el caso 2 tuvo una evolución más lenta, probablemente debido a las comorbilidades de base.

El manejo integral en nuestro hospital, que es de segundo nivel, se realizó con base en la evaluación clínica continua y con monitoreo no invasivo con PAM, FC, SpO_2, gasto urinario, parámetros gasométricos, electrólitos séricos y radiológicos; estableciendo así estrategias para el mantenimiento de la hemodinamia con dosis bajas de norepinefrina y adecuado balance hidroelectrolítico y ácido base, además de modos ventilatorios individualizados.

REFERENCIAS

1. Cheng Y, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International 2020; 97(5): 829-838. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005
2. Secretaría de Salud. COVID-19 México. 2020 15 de mayo 2020 15 de mayo del 2020]. https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView
3. Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
4. Mehra MR, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

5. Asensio E, et al. Recomendaciones para la medición del intervalo qt durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infección por covid-19. Actualizables de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia Colombia: Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardiaco (LAHRS) 2020: 8.
6. Lagarda-Cuevas J, et al. Terapia de líquidos dirigida por metas en cirugía mayor no cardíaca: metaanálisis y revisión de la literatura. Revista Mexicana de Anestesiología 2018; 41(2): 105-116.
7. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.6825
8. McGonagle D, et al. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. Autoimmun Rev 2020: 102537. DOI: 10.13140/RG.2.2.36718.15681
9. Levy MM. PEEP in ARDS--how much is enough? N Engl J Med 2004; 351(4): 389-390. doi: 10.1056/NEJMe048103
10. Gattinoni L, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; 354(17): 1775-1786. DOI: 10.1056/NEJMoa052052
11. Feldman O, et al. Exposure to a surrogate measure of contamination from simulated patients by emergency department personnel wearing personal protective equipment. JAMA 2020; 323(20): 2091-2093. doi:10.1001/jama.2020.6633
12. Hurtado-Laverde JC. Soporte respiratorio de alto flujo en el manejo del paciente con COVID-19.
13. Tanabe K, et al. Effects of supine and lateral recumbent positions on pulmonary venous flow in healthy subjects evaluated by transesophageal Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 24(6): 1552-1557. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90154-6
14. Phua J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respiratory Medicine 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2
15. White DB, Lo B. A framework for rationing ventilators and critical care beds during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020; 2020; 323(18): 1773-1774. doi:10.1001/jama.2020.5046
16. Lazzeri M, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). Monaldi Arch Chest Dis 2020; 90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1285
17. Elharrar X, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with covid-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA 2020; 323(22): 2336-2338. doi:10.1001/jama.2020.8255
18. Ibarra-Estrada Miguel A, et al. Debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos: Polineuropatía y miopatía del paciente en estado crítico. Revista Mexicana de Neurociencia 2010; 11(4): 289-295.
19. Vitoria Rubio S. Patrón electromiográfico como método diagnóstico precoz de la miopatía de UCI. 2015: Universitat Autònoma de Barcelona.
20. Halonen J, Falck B, Kalimo H. The firing rate of motor units in neuromuscular disorders. J Neurol 1981; 225(4): 269-276.
21. Alaminos García P, et al. Hipofosforemia como causa de fallo en el destete de la ventilación mecánica. Actual Méd 2015. DOI: 10.15568/am.2015.796.cc01
22. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (México) 2016; 59(6): 8-22.
23. Guan WJ, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Resp J 2020; 55(5).
24. Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020; 323(20): 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
25. Gobierno de la Ciudad de México. Datos de todos los casos asociados al COVID-19 en Ciudad de México. 2020 21 mayo. https://datos.cdmx.gob.mx/pages/covid19/
26. Jasso-Contreras G, et al. Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock. Rev Méd Inst Mex Seg Soc 2015; 53(3): 316-321.
27. Yao X, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237
28. Antommaria AHM, et al. Ventilator triage policies during the covid-19 pandemic at us hospitals associated with members of the association of bioethics program directors. Ann Intern Med 2020; M20-1738. doi: 10.7326/M20-1738
29. De la Parra JJG. Implementación de una maniobra de reclutamiento alveolar en pacientes ventilados/Implementation of an alveolar recruitment maneuver in ventilated patients. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 2017; 16(4).

https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4333

Med Int Méx. 2020; 36 (4): 607-608.

Manuel Ramiro H.

Alberto Lifshitz
Ciencia Clínica
Palabras y Plumas Editores. México 2020

Nuestro amigo Alberto Lifshitz ha aprovechado la confinación obligada por el COVID-19 para escribir un nuevo libro sobre Clínica. Parece que tenía algo pensado e incluso adelantado, pero en estos meses consiguió terminarlo e incluso publicarlo. En esta ocasión lo hace realizando un ensayo sobre la Clínica como ciencia, las dificultades que tiene para ser agrupada como actividad científica, los rechazos que sufre por los científicos para ser aceptada dentro de ese círculo, el valor que puede tener el ejercicio clínico practicándolo como ciencia.

Como todos los libros del Dr. Lifshitz, éste está escrito cuidadosamente con un lenguaje preciso, cuidado que me parece puede ser entendido tanto por los clínicos experimentados como por los novatos e incluso por los aspirantes a clínicos, pero también por los científicos de otro tipo a los que podría ayudar a entender por qué la clínica puede ser considerada una ciencia, aunque sea con particularidades *sui generis*, que también todas las ciencias tienen sus características propias. El libro tiene 78 citas bibliográficas, me parece, cuidadosamente seleccionadas, que incluyen algunas clásicas y otras novedosas y esclarecedoras en los ámbitos educativo, científico y de la práctica clínica.

Destaca todo el camino cómo la clínica tiene como valor fundamental ayudar al paciente, es una ciencia de servicio que está o debe estar permanentemente ligada al enfermo y al intento de solucionar, o cuando menos acompañarlo en los problemas que lo afectan. El acercamiento con el enfermo para poder saber qué le pasa y cómo se le puede ayudar constituye una particularidad especial que el médico adquiere, nos comenta las dificultades que tiene enseñar y aprender el oficio que esto requiere y que reúne diversos requerimientos técnicos, sociales, humanísticos, humanitarios, sociales y quizá lo más difícil una sensibilidad particular que debe existir tanto en el aprendiz como en el experto que funge como mentor.

En las reflexiones que hace sobre la posibilidad de incluir a la clínica como una actividad científica, destacan varios puntos. El concepto de metaclínica puede ser muy valioso con este fin; la describe como "la actividad de reflexionar sobre el propio ejercicio de la clínica, autorregulando las actividades prácticas… e incluso volver explícitos aquellos procesos que se realizan de manera intuitiva o no sistematizada". La relación de las ciencias de la complejidad, o mejor dicho de la clínica dentro de las ciencias de la complejidad, es muy interesante, de manera superficial la clínica puede ser considerada una actividad simple o sencilla, que solo busca un diagnóstico para establecer un tratamiento, pero esto no es así, es una actividad muy complicada que requiere actitudes, habilidades, conocimientos que interactúan permanentemente y hacen de ésta una actividad muy compleja y cómo su estudio, investigación y análisis deberían incluir métodos propios de las ciencias de la complejidad. Nos comenta cómo la subjetividad, los aspectos humanitarios y humanísticos hacen a la clínica difícil de incluir dentro de las ciencias, desde luego estas propiedades son inseparables de la clínica, pero no necesariamente excluyentes, nos muestra sus conceptos sobre cómo la epidemiología clínica, la medicina basada en evidencias, la clinimetría, la lectura y publicación de literatura

científica pueden hacer que la Clínica sea una actividad científica o cuando menos cada vez más científica. Sus conceptos sobre la medicina translacional, que es el original, son también muy valiosos; debiera ser un auxiliar para acercar a científicos de otras áreas con la clínica y a los clínicos con las ciencias básicas. Comenta sobre la tecnología, muy acertadamente, cómo no debe entenderse como un enemigo de la clínica, sino como parte de un nuevo armamentario que debe ser utilizado con juicio, prudencia, buscando siempre el mayor beneficio del enfermo; nos hace notar cómo la medicina defensiva, ésta sí una enemiga de la clínica, ha ido obligando al sobreuso de la tecnología. Con su gran experiencia como médico, como profesor de clínica y como funcionario educativo nos comenta las grandes dificultades que enfrenta la Clínica para ser enseñada y aprendida, yo agregaría que además ha sido muy subvalorada en los curricula tanto por profesores, alumnos y autoridades de instituciones universitarias.

Como editor tengo el sesgo y una vez comprobada su importancia y su calidad, como en este caso, pensar quiénes pueden ser los posibles lectores y cómo les puede ser útil. Desde luego, a los médicos expertos les puede ayudar a reafirmar la importancia que tiene su trabajo cotidiano y cómo puede mejorarlo. A los no expertos les puede ayudar a realizarlo mejor y con otra perspectiva. Pero el libro tiene un "mercado" aún más importante: los alumnos de la carrera de medicina. Ellos pasan de estudiar unas materias básicas sin un enfoque muy claro para los objetivos finales de la licenciatura, la de médico, a un grupo de materias en que se privilegia el aprendizaje de enfermedades subdivididas por órganos, sistemas o especialidades. El momento en que el alumno aprende a acercarse al paciente, la importancia del diagnóstico, de la decisión terapéutica y del establecimiento del prónostico y los conceptos que humanitaria y humanísticamente lo envuelven de manera individual, toda vez, que la atención médica es siempre privada e individual. Se han hecho esfuerzos curriculares muy importantes, como la relación básico-clínica, pero no sé si lo han conseguido. Estoy seguro que la lectura de este libro en los días previos a iniciar las materias clínicas, tanto por los alumnos como por sus profesores, les haría conocer el reto al que se enfrentan su trascendencia y su importancia y aclararía qué es la Clínica.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
   Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
   Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
   Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
   Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
    a) **Antecedentes.** Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
    b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección 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 cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
    c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; solo destaque o resuma las observaciones importantes.
    d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
    e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se per-

mite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al.(si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

    Esta cesión tendrá validez solo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

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: _____